

JOSÉ ZANIS NETO

**TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM ANEMIA
DE FANCONI ESCALONANDO DOSES
DECRESCENTES DE CICLOFOSFAMIDA**

Tese de doutorado de Medicina Interna do
Departamento de Clínica Médica, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. RICARDO PASQUINI

CURITIBA
1999

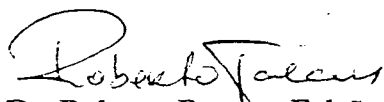


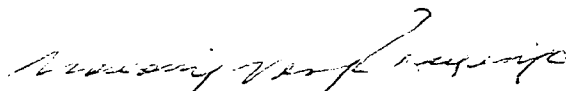
PARECER

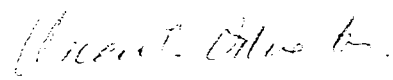
PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. **ROBERTO PASSETO FALCÃO**, Dr. **WALDIR VEIGA PEREIRA**, Dr. **VICENTE ODONE**, Dra. **NEIVA MAGDALENA** e Dr. **RICARDO PASQUINI** sobre a Tese de Doutorado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborado pelo Dr. **JOSÉ ZANIS NETO**, intitulada: "TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM ANEMIA DE FANCONI ESCALONANDO DOSES DECRESCENTES DE CICLOFOSFAMIDA".


A Banca Examinadora considerou que o Dr. **JOSÉ ZANIS NETO** apresentou trabalho adequado para Tese de Doutorado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Professor Dr. **Roberto Passeto Falcão**, Conceito "A", correspondente ao Grau "10", Professor Dr. **Waldir Veiga Pereira**, Conceito "A", correspondente ao Grau "10", Professor Dr. **Vicente Odone**, Conceito "A", correspondente ao Grau "10", Professora Dra. **Neiva Magdalena**, Conceito "A", correspondente ao Grau "10" e Professor Dr. **Ricardo Pasquini**, Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de DOUTOR EM MEDICINA - área de concentração HEMATOLOGIA e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 12 de novembro de 1999.


Prof. Dr. Roberto Passeto Falcão


Prof. Dr. Waldir Veiga Pereira


Prof. Dr. Vicente Odone


Profa. Dra. Neiva Magdalena


Prof. Dr. Ricardo Pasquini

Aos pacientes com Anemia de Fanconi, nossa solidariedade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, orientador desta tese e chefe da unidade de transplante de medula óssea.

Aos médicos do TMO: Dr. Carlos Roberto de Medeiros, Dra. Maria Luiza Friedrich, Dr. Marco Antonio Bitencourt, Dra. Carmem Maria Sales Bonfim, Dra. Vaneuza Araújo Moreira.

Às enfermeiras da Unidade de Transplante: Euza Tieme Toynaga Ortega, Mirela Pezzine Veran, Elena Oliveira, Denise Helia Lima, Alzira Stelmachuk, Jacymeri R. Prado, Terezinha Keiko Kojo, Maria Inês Neves, Telma Regina Reis, Elfrena Matchinske, Sandra Oliveira, Maria de Fátima Garcia Merino.

À programadora de computador. Heliz Regina Neves.

À bioquímica: Noemi Farah Pereira.

Aos meus filhos: Bruno e Eduardo.

A tantos outros que colaboram direta ou indiretamente com o transplante de medula óssea, mas por serem muitos não podem ser citados, porém não estão esquecidos.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESUMO.....	XI
SUMMARY	XIII
1 INTRODUÇÃO	1
2 CONSIDERAÇÕES GERAIS	2
2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	3
2.2 FISIOPATOLOGIA	9
2.2.1 Hematopoiese	9
2.2.2 Grupos de complementação	10
2.2.3 Revisão de dados históricos	10
2.2.4 Hipersensibilidade à radiação ionizante	12
2.2.5 Clonagem dos genes AF	18
2.2.6 Bioquímica e Biologia molecular do grupo de complementação C (<i>FANCC</i>)	19
2.2.7 Análise da estrutura e função da proteína <i>FANCC</i>	22
2.2.8 Possíveis funções celulares do polipeptídeo <i>FANCC</i>	23
2.2.9 Bioquímica e Biologia Molecular de <i>FANCA</i>	24
2.2.10 Perspectivas para a clonagem de outros genes AF	27
2.2.11 Modelo do ciclo genético da AF	27

2.2.12 Clonagem de genes AF: Implicações diagnósticas	29
2.2.13 Clonagem dos genes AF: implicações para terapia.....	30
2.2.14 Mosaicismo Somático e seleção <i>in vivo</i> em AF.....	31
2.2.15 Direções Futuras.....	33
2.3 DIAGNÓSTICO	36
2.3.1 Alterações cromossômicas	36
2.3.2 Diagnóstico diferencial.....	38
2.4 TRATAMENTO.....	40
2.4.1 Tratamento de suporte e hormonal	40
2.4.2 Formas experimentais de tratamento.....	40
2.4.3 Transplante de medula óssea.....	42
2.4.4 Resultados do transplante de medula óssea em AF.....	43
3 OBJETIVOS.....	66
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	67
5 RESULTADOS.....	73
6 DISCUSSÃO	79
7 CONCLUSÃO	90
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
9 APÊNDICE.....	107

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - BASES DO DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES DO IFAR. ¹³	8
TABELA 2 - ANORMALIDADES CELULARES DE AF	17
TABELA 3 - GRUPOS DE COMPLEMENTAÇÃO DA AF	18
TABELA 4 - MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS DO GRUPO FANCC	19
TABELA 5 - MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS DO GRUPO FANCA	25
TABELA 6 - DOENÇAS COM INSTABILIDADE GENÔMICA	39
TABELA 7 - RESULTADOS DO TMO EM AF USANDO ALTAS DOSES DE CICLOFOSFAMIDA ⁵	44
TABELA 8 - HOWS ET AL. ³³	48
TABELA 9 - HOWS ET AL. ³³	49
TABELA 10 - DADOS DE PACIENTES COM AF TRATADOS COM TMO EM OUTROS CENTROS	49
TABELA 11 - RESULTADOS DE TMO EM AF DO GRUPO EUROPEU, PUBLICADOS POR GLUCKMAN; BERGER; DUTREIX ⁶	50
TABELA 12- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM AF, EXPERIÊNCIA DO <i>FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER</i> - SEATTLE ⁴⁰ – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AO TMO	53
TABELA 13- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM AF. EXPERIÊNCIA DO <i>FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER</i> - SEATTLE ⁴⁰ - RESULTADOS	54
TABELA 14 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	67
TABELA 15 - CARACTERÍSTICAS DO DOADOR	69

TABELA 16- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COM DIFERENTES DOSES DE CFA.....	70
TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS –MÁS-FORMAÇÕES– ESTUDO CITOGENÉTICO.....	71
TABELA 18 - CONDICIONAMENTO - HLA IDÊNTICO APARENTADO	72
TABELA 19- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESULTADOS COM DIFERENTES DOSES DE CFA.....	73
TABELA 20- FATORES SIGNIFICATIVOS PARA A SOBREVIVÊNCIA – HLA APARENTADO IDÊNTICO - CFA 100-200.....	74
TABELA 21 - COMPLICAÇÕES	75
TABELA 22- ÓBITO PRECOCE	75
TABELA 23 - COMPLICAÇÕES TARDIAS.....	76
TABELA 24 - ÓBITO ANTES DOS 100 DIAS	76
TABELA 25- TEMPO PARA RECUPERAÇÃO HEMATOLOGICA	77
TABELA 26 - ESTUDO QUIMERISMO.....	78
TABELA 27 - RESULTADOS DAS MAIORES EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS.....	88
TABELA 28 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS I	107
TABELA 29 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS II	108
TABELA 30 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS III	109
TABELA 31 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS IV	110
TABELA 32 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS V	111
TABELA 33 - DADOS HEMATOLOGICOS PRÉ TRANSPLANTE.....	112
TABELA 34 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS VI	113
TABELA 35 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS VII	114

TABELA 36 - RESULTADOS - TOXICIDADE - COMPLICAÇÕES	115
TABELA 37 - COMPLICAÇÕES, TOXICIDADE E EVOLUÇÃO	117
TABELA 38- RECUPERAÇÃO HEMATOLÓGICA.....	119
TABELA 39 - DESEMPENHO ATUAL DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS	120
TABELA 40 - CFA 100 - COMPLICAÇÕES.....	121
TABELA 41 - CFA 120 - COMPLICAÇÕES.....	121
TABELA 42 - CFA 140 - COMPLICAÇÕES.....	122
TABELA 43 - CFA 200 - COMPLICAÇÕES.....	122
TABELA 44 - CFA 100 - INFECÇÕES.....	123
TABELA 45 - CFA 120 - INFECÇÕES.....	123
TABELA 46 - CFA 140 - INFECÇÕES.....	124
TABELA 47 - CFA 200 - INFECÇÕES.....	124
TABELA 48 - CFA 100 - CAUSA DO ÓBITO.....	124
TABELA 49 - CFA 120 - CAUSA DO ÓBITO.....	125
TABELA 50 - CFA 140 - CAUSA DO ÓBITO.....	125
TABELA 51 - CFA 200 - CAUSA DO ÓBITO.....	125
TABELA 52 - PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES	125
TABELA 53 – CFA 100 - QUIMERISMO	126
TABELA 54 - CFA 120 - QUIMERISMO	126
TABELA 55 - CFA 140- QUIMERISMO	127
TABELA 56 - CFA 200 - QUIMERISMO	127
TABELA 57 - ESTUDO GLOBAL DO QUIMERISMO	128

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES POR ANO.....	68
FIGURA 2 -	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS - COM DIFERENTES DOSES CFA.....	70
FIGURA 3 -	SOBREVIDA GLOBAL DOS 46 PACIENTES COM AF DE ACORDO COM O MÉTODO DE KAPLAN E MEIER.	74
FIGURA 4 -	SOBREVIDA DE ACORDO COM A DOSE DE CICLOFOSFAMIDA, SEGUNDO O MÉTODO DE KAPLAN E MEIER.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AF -	ANEMIA DE FANCONI
CFA -	CICLOFOSFAMIDA
DEB -	DIEPOXIBUTANO
DECH -	DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO
DNA -	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
EBMT -	GRUPO EUROPEU DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
FANCA -	GENE, PROTEÍNA OU PACIENTE PERTENCENTE AO GRUPO DE COMPLEMENTAÇÃO <u>A</u> DA AF
FANCC -	GENE, PROTEÍNA OU PACIENTE PERTENCENTE AO GRUPO DE COMPLEMENTAÇÃO <u>C</u> DA AF
FATR -	REGISTRO DE TRANSPLANTE EM AF
G-CSF -	FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS
GM-CSF-	FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS E MONÓCITOS OU MACRÓFAGOS
HC -	HOSPITAL DE CLÍNICAS
IBMTR-	REGISTRO INTERNACIONAL DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
IFAR-	<i>INTERNATIONAL FANCONI ANEMIA REGISTRY</i> (REGISTRO INTERNACIONAL DE AF)
LLA -	LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
LMA -	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
MESNA -	SULFONATO DE MERCAPTOETANO SÓDICO
RNA -	ÁCIDO RIBONUCLEICO
TMO -	TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
UFPR -	UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
VNTR -	<i>VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEATS</i> (NÚMERO VARIÁVEL DE REPETIÇÕES EM SEQUÊNCIA)

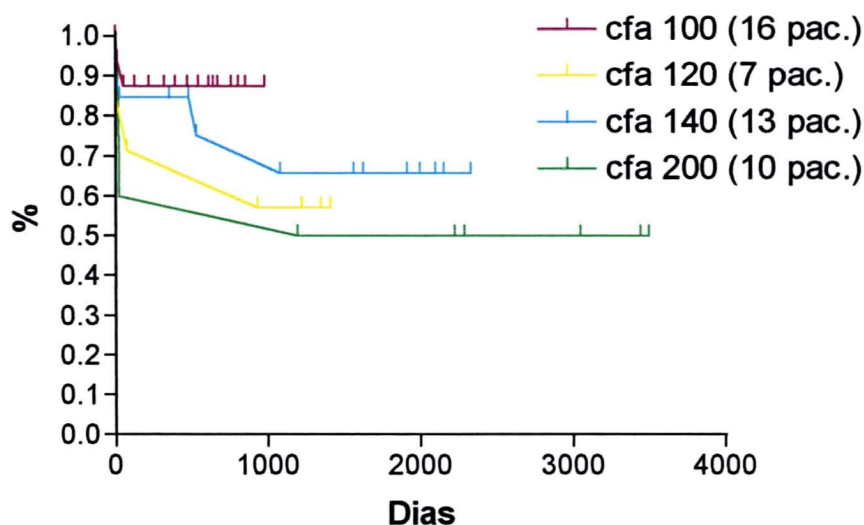
RESUMO

A Anemia de Fanconi é uma doença genética de herança autossômica recessiva, evoluindo para pancitopenia grave, leucemia ou outros tumores sólidos. Pacientes com essa anemia, devido às suas características celulares, são hipersensíveis a agentes quimioterápicos e sofrem de uma intensa e grave toxicidade em resposta aos regimes de condicionamento, que, em geral, utilizam agentes alquilantes como a ciclofosfamida. Na unidade de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná receberam transplante de medula óssea 62 pacientes portadores de AF no período de novembro de 1983 a dezembro de 1997. Para este estudo foram analisados apenas os transplantes aparentados com doador totalmente idêntico em fase aplástica. A fonte de células utilizada foi apenas da medula óssea. As doses de ciclofosfamida (divididas em 4 dias) foram: 200 mg/Kg em 10 pacientes, 140 mg/Kg em 13 pacientes, 120 mg/Kg em 7 pacientes e 100 mg/Kg em 16 pacientes. A imunoprofilaxia foi uma associação de methotrexate e ciclosporina em todos. Todos os pacientes receberam antibióticos profiláticos, fluconazol, norfloxacin, sulfametoxazol + trimetropin e acyclovir.

Resultados

N. de pacientes	Ciclofosfamida (mg/Kg)			
	200	140	120	100
	10	13	7	16
	Mediana		(min-máx)	
Idade (anos)	13 (4-32)	8 (3-30)	9 (5-19)	7 (4-21)
Transf. Prévias (unidades)	21 (2-151)	6 (0-200)	5 (0-72)	7.5 (0-50)
Duração da doença (meses)	30 (1-84)	18 (6-48)	12 (7-25)	14,5 (4-156)
N. doses de MTX utilizadas na prof	0,6 (0-3)	0,8 (0-4)	3 (0- 4)	3 (2-4)
DECH A %	40	50	17	13
DECH C %	83	36	17	7
Sobrevida %	50	69	57	88
Duração – meses (Mediana – variação)	102(74-116)	63 (11-78)	43 (40-47)	19(1,5-32)

SOBREVIDA PELO MÉTODO DE KAPLAN E MEIER



cfa: ciclofosfamida

Estudo do quimerismo

	CFA 200	CFA 140	CFA 120	CFA 100
Sem estudo (óbito < 100 D)	4	2	2	2
Mudança tipagem sangüínea	0	2	2	7
VNTR > 60% doador	1	2	0	6
Citogenética doador	4	2	1	1
Sem estudo	1	5	2	0

Quimerismo: todos os pacientes sobreviventes estão com recuperação hematológica completa; estudos dos grupos sangüíneos, citogenética e VNTR demonstram pega do enxerto em todos; não há regeneração autóloga. Conclusão: a dose de 100 mg/kg mostrou melhor sobrevida, menor toxicidade, menor incidência de doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica, talvez devido ao emprego de um maior número de doses de methotrexate e à sua menor toxicidade não houve nenhum caso de rejeição. Nenhum óbito foi relacionado à toxicidade da ciclofosfamida na dose de 100 mg/Kg. Os achados acima indicam que o estudo deverá ser prosseguido, reduzindo-se progressivamente as doses de ciclofosfamida.

SUMMARY

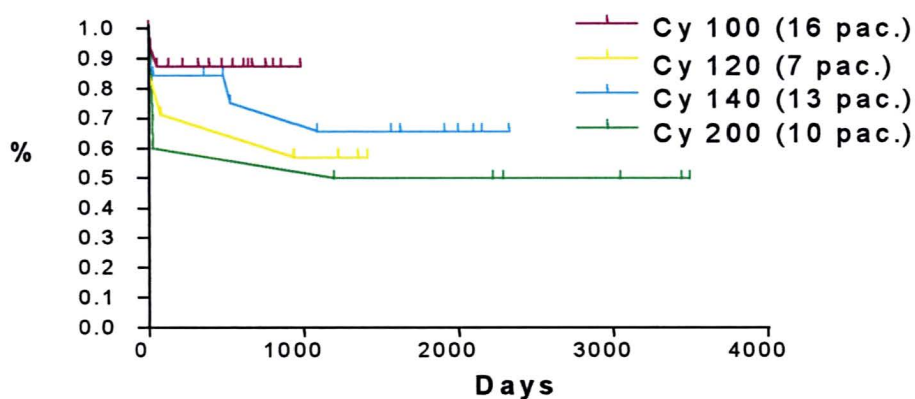
BONE MARROW TRANSPLANTATION (BMT) FOR FANCONI ANEMIA (FA), DECREASING THE CYCLOPHOSPHAMIDE DOSE WITHOUT IRRADIATION

The BMT team from Curitiba, Brazil, transplanted 62 FA patients from November 1983 until December 1997. In this study we select only patients in aplastic phase, without myelodysplastic syndrome or leukemia, all donors were full compatible HLA sibling except in the 140 mg group where there are two different full compatible donors: a father and a mother. The cyclophosphamide doses divided in four days were: 200 mg/Kg in 10 patients, 140 mg/Kg in 13 patients (8 received ATG 90 mg/Kg in 3 days or lymphoglobuline or thymoglobuline in equivalent doses, and 5 did not received such additional antibody), 120 mg/Kg in 7 patients and 100 mg/Kg in 16 patients. The GVHD immunoprophylaxis include methotrexate short course and cyclosporine in all. Also all patients received prophylactic antibiotics fluconazol, norfloxacin and sulfametoxazol-trimetropin and acyclovir according to common practice.

Cyclophosphamide (mg/Kg)	200	140	120	100
# patients	10	13	7	16
	median		(range)	
Age (years)	13 (4-32)	8 (3-30)	9 (5-19)	7 (4-21)
# previous transf. (units)	21 (2-151)	6 (0-200)	5 (0-72)	7.5 (0-50)
Disease duration (months)	30 (1-84)	18 (6-48)	12 (7-25)	14.5 (4-156)
# of MTX doses for DECH prophyl	0.6 (0-3)	0.8 (0-4)	3 (0- 4)	3 (2-4)
GVHD- A %	40	50	17	13
GVHD- C %	83	36	17	7
SURVIVAL %	50	69	57	88
(months)	102 (74-116)	63 (11-78)	43 (40-47)	19(1.5-32)

chimerism studies: all survivors have now complete blood counts recovery to normal values. The blood group, cytogenetics and VNTR studies are described in the table below.

BTM FOR FA



Chimerism studies \ Dose	CPA 200	CPA 140	CPA 120	CPA 100
N.A.(DEATH before D + 100)	4	2	2	3
Donor blood group changing	0	2	2	7
VNTR > 60% from donor	1	2	0	6
Donor cytogenetics	4	2	1	1
Studies still pending	1	5	2	0

Conclusion: the cyclophosphamide dose of 100 mg/Kg has better survival, less toxicity, no conditioning toxicity related death occurred, lower incidence of both acute and chronic GVHD, that may be due the use of more methotrexate doses because of the less toxicity; none rejection episode had occurred but full hematological recovery in all and engraftment were proved by chimerism studies.

1 INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi é uma doença genética de herança autossômica recessiva, com evolução invariavelmente fatal, que inicia suas manifestações clínicas em geral na infância, evoluindo para pancitopenia intensa, leucemia ou outros tumores sólidos. O defeito básico encontra-se na célula tronco pluripotente e associa-se a vários defeitos enzimáticos envolvendo o sistema de regeneração do DNA. O único recurso terapêutico com possibilidade de cura é o transplante de medula óssea.

Acontece que a técnica de transplante desenvolvida até o momento baseou-se na experiência de transplantes em pacientes com anemia aplástica adquirida, porém os pacientes com AF devido às suas características celulares, são hipersensíveis a agentes quimioterápicos, resultando em complicações muito graves e freqüentemente fatais em resposta aos regimes de condicionamento, que, em geral, utilizam agentes alquilantes como a ciclofosfamida.

Em função da evidência já comprovada em nosso próprio serviço de transplante, de que esses pacientes podem ser condicionados com doses bem mais baixas de ciclofosfamida do que as utilizadas atualmente, a nossa proposta é reduzir gradualmente as doses empregadas no condicionamento até atingir-se uma dose de mínima toxicidade, mas que permita uma pega completa do enxerto com normalização do sangue periférico e sem a utilização de radioterapia que vem sendo a prática internacional predominante.

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Guido Fanconi, no ano de 1927, detectou em três irmãos ^{1,2} um certo tipo de anemia associada a hemorragias cutâneas e múltiplas anomalias congênitas. A esse quadro Fanconi denominou Anemia Perniciosiforme. Dois anos mais tarde, Uehlinger descreveu uma síndrome com as mesmas características, mas acrescentou anomalias renais e dos polegares. Em 1931, NAEGELI, propôs o nome de Anemia de Fanconi para aqueles pacientes com anemia constitucional de natureza familiar associada a más-formações congênitas^{2,3}.

A AF é uma doença de evolução fatal, em que a falha de medula óssea não é, em geral, aparente ao nascimento e com maior frequência se desenvolve ao fim da primeira década. O defeito genético subjacente é desconhecido, mas conduz a uma falha nos mecanismos de reparação do DNA e a uma predisposição ao desenvolvimento de leucemia aguda⁴⁻³ e outros tumores sólidos.

Atualmente, um considerável progresso no conhecimento da fisiopatologia da doença está sendo obtido graças à recente clonagem de 2 dos 8 genes da AF conhecidos.

O transplante de medula óssea é a única alternativa terapêutica com possibilidade potencial de cura.

No serviço de TMO do HC da UFPR, nos últimos 19 anos, tivemos a oportunidade de realizar 1000 procedimentos, dentre os quais havia 62 pacientes portadores de AF. Constituindo-se casuística uni-institucional expressiva, especialmente por tratar-se de uma doença rara com características peculiares ao TMO. Tal experiência nos trouxe condições de propor uma nova forma de condicionamento a ser empregada e estudada.

2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Anemia de Fanconi é uma doença herdada com padrão autossômico recessivo, acomete igualmente sexo masculino e feminino, ocorre em todos grupos étnicos. Ela se caracteriza por insuficiência da medula óssea e más-formações congênitas: pigmentação anormal de pele ocorrendo em 60 a 80% dos pacientes, más-formações esqueléticas, renais, cardíacas e outras⁵⁻⁶. O amplo espectro de órgãos envolvidos na doença indica que os genes participam no processo de desenvolvimento global requerido durante a embriogênese humana normal. Cerca de 20 a 40% dos indivíduos doentes possuem aparência normal ao exame clínico⁶.

A frequência estimada de heterozigotos na população é de 1/300 habitantes, essas informações são prévias ao conhecimento dos diversos grupos de complementação. A idade em que é feito o diagnóstico, em média, está por volta dos sete aos oito anos, mas pode variar desde o nascimento até 39 anos (um caso descrito como o mais velho⁸, apesar de que Kwee em 1997 descreveu um paciente de 56 anos). Um número significativo de pacientes chega à idade adulta.

Relação de más-formações congênitas

- a) Pigmentação anormal de pele: hiperpigmentação/manchas café-com-leite e hipopigmentação;
- b) Más-formações cardíacas (com e sem insuficiência cardíaca);
- c) Más-formações renais: aplasia de um rim, hidronefrose, rim em ferradura, rim ectópico ou de topografia pélvica, rim policístico e duplicação de pelve ou ureter;
- d) Defeitos esqueléticos: ausência do rádio e polegar, polegar hipoplásico, extranumerário, ausente e de topografia anômala, clinodactilia, sindactilia, dedos e falanges extranumerários, microcefalia, baixo desenvolvimento pândero-estatural,

nanismo (por deficiência de produção de hormônio do crescimento), ausência e hipoplasia do primeiro metacarpiano, hipoplasia tenar, luxação congênita do quadril, anormalidades de face ou mandíbula, microdontia, escoliose, pescoço curto, deformidade de Sprengel, Síndrome de Klippel-Feil, *spina* bífida, impressões digitiformes do crânio e osteoporose;

e) Outras alterações: artéria radial ausente ou anômala, microftalmia, microstomia, estrabismo, nistagmo, retardamento mental, más-formações de orelhas e/ou surdez, hiperreflexia, atrofia esplênica, hipogenitalismo, baixo peso neonatal, blefaroptose, prega de epicanto, efélides e sela túrcica anômala.

Alterações endócrinas

Pacientes masculinos tem hipodesenvolvimento gonadal e espermatogênese insuficiente.⁵⁶⁻⁶⁴

Evolução natural

É uma doença que em geral leva à morte por evoluir para anemia aplástica severa com as complicações infecciosas e hemorrágicas inerentes. Menos freqüentemente AF evolui para leucemia aguda, que, em geral, é mielóide e neoplasias malignas de outra natureza³. Ao menos 20% dos pacientes com AF desenvolvem câncer⁶⁶. A pancitopenia instala-se lentamente, manifestando-se clinicamente, com frequência, entre os cinco e dez anos de idade, porém, de maneira muito variável⁷. A idade mediana de início das manifestações é de 8 anos e a sobrevida mediana de 16 anos. Os sintomas e o curso clínico dessa doença são variáveis, diferindo entre as várias famílias e mesmo nos membros afetados da mesma família. As primeiras manifestações clínicas, em geral, devem-se à trombocitopenia e, evolutivamente, acontece anemia associada à leucopenia².

Com relação às complicações hematológicas^{56, 59 e 65}, os pacientes desenvolvem macrocitose e pancitopenia tipicamente durante a primeira década de vida. Alterações plaquetárias e das células vermelhas em geral precedem as anormalidades dos leucócitos. Os pacientes têm uma eritropoiese do tipo fetal com aumento do antígeno i e hemoglobina F e geralmente tem altos níveis de eritropoietina. A progressão para pancitopenia é altamente variável. A sobrevida média a partir da instalação da pancitopenia é de 48% em cinco anos e de 16% em dez anos. Devido ao fato de que um número significativo de pacientes com AF chega à idade adulta, deve-se considerá-la no diagnóstico diferencial da anemia aplástica, particularmente em pacientes pediátricos e adultos jovens.

Leucemia

Pacientes com AF podem desenvolver leucemia mielóide aguda.

Aproximadamente, 750 casos foram descritos na literatura, desses 50 pacientes desenvolveram leucemia aguda⁸, sendo, em geral, mieloblástica⁸. A média de idade na época da transformação leucêmica foi de 16 anos, variando de quatro aos 29 anos. Em sete casos a leucemia ocorreu como apresentação inicial da doença²⁻⁴⁻⁸. Ela se manifesta, portanto, de modo aproximado em 10% dos pacientes que acabam tendo uma sobrevida curta devido à sua extrema sensibilidade à quimioterapia, ocorrendo por isso toxicidade em nível inaceitável. Desse modo, a leucemia dos pacientes com AF difere, significativamente, das demais leucemias.

O tratamento, em geral, é ineficaz e a maioria dos pacientes morre num período de 1 a 3 meses. Há um caso descrito de leucemia em que o paciente obteve remissão após tratamento, porém, a medula permaneceu displásica⁷⁷. A maioria dos pacientes que desenvolve leucemia tem síndrome mielodisplásica prévia.

Mielodisplasia

Mielodisplasia ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes. São muito frequentes alterações citogenéticas nos cromossomos 1 e 7^{88 e 89}, constituídas por translocações, deleções parciais e completas. Células leucêmicas de pacientes com AF, geralmente, não têm anormalidades no gene p53. Monossomia do cromossomo 7 é a alteração citogenética mais comum em AF e freqüentemente evolui para LMA; a segunda alteração citogenética é monossomia do cromossomo 1 (informação de: Nyla A. Heerena, *Indiana University, Science Letter*, inverno 1997, *Fanconi Anemia Research Foundation*). A síndrome mielodisplásica pode ser transitória devido ao fenômeno de mosaicismo somático que será descrito mais adiante.

Tumores sólidos

Tumores malignos de diferentes órgãos têm sido descritos: pele, trato gastrointestinal e urogenitais. Nos dois casos os tumores são em geral carcinomas de células escamosas. Ainda os pacientes que recebem andrógenos para falência medular estão predispostos ao desenvolvimento de tumores hepáticos. O Câncer tende a ser uma ocorrência em pacientes mais velhos. A Leucemia ocorre em média aos 15 anos, tumores hepáticos aos 16 anos e outros tumores aos 23 anos. Há um risco pouco maior de câncer em pacientes femininas, independentemente do maior risco de câncer ginecológico.

Há 25 casos de tumores hepáticos descritos em pacientes que sofrem de AF, com idade média de aparecimento aos 18 anos e com variação dos 3 aos 48 anos⁸. Todos tinham anemia aplástica e apenas um não havia recebido andrógenos, o que implica em considerar também a relação dos tumores hepáticos na AF com o uso prévio desse hormônio. Há outros tipos de tumores descritos: esofágico, orofaríngeo, vulvar, anal, carcinoma escamoso cutâneo, pulmonar e mamário, em 20

pacientes. A idade média de aparecimento foi de 26 anos, variando dos 17 aos 38 anos. A relação masculino/feminino nesses casos foi de 1/2, apesar da incidência global de AF ser a mesma em ambos os sexos. Apenas um desses pacientes não tinha anemia aplástica e sete não haviam recebido andrógenos, fazendo supor que tais tumores sólidos se desenvolvem em pacientes mais velhos e não associados a andrógenos. Há um relato isolado de AF em paciente de raça oriental com 39 anos de idade que desenvolveu carcinoma de células escamosas de pulmão⁸⁻¹². Ainda não está estabelecido se indivíduos heterozigotos também possuem maior risco para desenvolver doença maligna.

Mosaicismo somático

Há flutuação clonal em AF em 25% dos pacientes, às vezes os clones anormais desaparecem por algum período de tempo, o que pode dificultar o diagnóstico. Isso será melhor discutido na fisiopatologia da doença.

Diversidade clínica

A diversidade clínica da AF é muito maior do que previamente reconhecida. A tabela 1, publicada pelo IFAR (*INTERNATIONAL FANCONI ANEMIA REGISTRY - REGISTRO INTERNACIONAL DE AF*)^{13,14}, compara as manifestações congênicas e hematológicas na época do encaminhamento do paciente para o teste com DEB, tanto para pacientes com AF como para aqueles que não apresentavam a doença. Manifestações congênicas e hematológicas, estavam presentes em apenas 39% dos pacientes com AF e 30% deles tinham apenas anemia aplástica, e deste grupo de 61 pacientes, dez foram originalmente diagnosticados como tendo anemia aplástica adquirida. Dos pacientes analisados na tabela em discussão, 24% estavam em estado pré-anêmico e foram referidos apenas por terem más-formações encontradas em AF, enquanto que 7% não tinham anemia aplástica nem más-

formações. No grupo de pacientes com anemia congênita, sem más-formações, chamado, previamente, de Síndrome de Estren-Dameshek, algumas vezes tinham irmãos na família com manifestações clássicas de AF, fato que demonstra a diversidade fenotípica da AF. Um recente estudo demonstra que eles têm quebras cromossômicas e são homozigotos para AF, e sua evolução clínica é semelhante aos casos clássicos¹⁵. Esta diversidade fenotípica não é portanto baseada somente na heterogeneidade genética. Entre os pacientes sem AF, aproximadamente 10% manifestam anemia aplástica e curiosamente algumas más-formações associadas à AF.

TABELA 1 - BASES DO DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES DO IFAR.¹³

	MÁS-FORMAÇÕES		
	NÃO	SIM	TOTAL
GRUPO AF			
APLASIA...NÃO	14 (6.9%)	48 (23.8%)	62 (30.7%)
APLASIA...SIM	61 (30.2%)	79 (39.1%)	140 (69.3%)
TOTAL	75 (37.1%)	127 (62.9%)	202 (100%)
GRUPO NÃO-AF			
APLASIA...NÃO	0	27 (25%)	27 (25%)
APLASIA...SIM	70 (64.8%)	11 (10.2%)	81 (75%)
TOTAL	70 (64.8%)	38 (35.2%)	108 (100%)
IFAR: Registro internacional de AF.			

2.2 FISIOPATOLOGIA

2.2.1 Hematopoiese

A apresentação inicial, usualmente, é trombocitopenia, com granulocitopenia e anemia desenvolvendo-se mais lentamente. O volume globular médio é elevado. A medula óssea mostra hipoplasia progressiva com hemofagocitose proeminente nos estádios iniciais.

A falha da medula óssea, em geral, é associada com um aumento na hemoglobina fetal. Estudos, *in vitro*, demonstram que AF é associada com depleção de células hematopoiéticas progenitoras e o estroma parece ser normal, embora estes estudos tenham somente sido feitos em pacientes com manifestações hematológicas. É interessante que a terapia com andrógenos produz melhora marcante da pancitopenia e esta pode durar vários anos. Contudo, na maioria dos pacientes, a pancitopenia retorna apesar da continuidade da terapia e também pode-se desenvolver leucemia aguda. O aparecimento desta pode ser precedida por síndrome mielodisplásica com marcadores cromossômicos, sendo as mais freqüentes a monossomia do cromossomo 7 e duplicação 11q, caracterizando um estado pré-maligno que pode ter duração variável⁷.

A heterogeneidade da AF pode ser explicada pela existência de múltiplos alelos em um único *locus* e por mais de um *locus* para AF. No entanto, a heterogeneidade na expressão dos defeitos de desenvolvimento também pode ser observada em membros da mesma família. Para explicar este fenômeno especula-se que outros *loci* genéticos podem modificar a expressão do gene AF. Também fatores do meio ambiente podem modificar esta heterogeneidade intrafamiliar.

2.2.2 Grupos de complementação

O termo grupos de complementação surgiu de uma técnica complexa e trabalhosa de hibridização somática, na qual fundem-se dois núcleos celulares em uma única célula. Se o defeito genético da célula persiste após essa fusão, as células são ditas como pertencentes ao mesmo grupo de complementação. Caso o defeito celular seja corrigido após a fusão, as células são ditas como pertencentes a diferentes grupos de complementação. Há oito grupos de DNA de complementação diferentes descritos em AF¹⁹⁰, estando o grupo FANCC ligado ao cromossomo 9, o que corresponde a 15% dos casos de AF e no qual já se identificou várias mutações diferentes. O grupo DNA de complementação A está ligado ao cromossomo 16⁵⁴.

2.2.3 Revisão de dados históricos

Em 1964, SHROEDER *et al.* reportaram que células de AF têm uma maior instabilidade cromossômica¹⁶.

Em 1969, SCHULER *et al.* relataram que células de AF são particularmente sensíveis à ação indutora de quebras de cromossomos, também chamada efeito clastogênico de um agente alquilante polifuncional¹⁷, observando que as células da AF são sensíveis à mitomicina-C.

BERGER *et al.*¹⁸ estudaram o efeito de metabólitos da ciclofosfamida, demonstrando o aumento de quebras cromossômicas em linfócitos de pacientes com AF, quando incubados com baixas concentrações de soro de pacientes tratados com essa droga. Nenhum efeito foi observado com concentrações comparáveis de ciclofosfamida nas células dos pais desses pacientes e de controles normais. Além disso, a adição de mostarda nitrogenada a uma concentração final de 0,085 µg/litro, após um dia de cultura de linfócitos estimulados com

fitohemoaglutinina, aumentou drasticamente o nível de quebras cromossômicas nas células dos pacientes⁵. A distinção entre pacientes e seus pais (heterozigotos) foi possível quando a mostarda nitrogenada adicionada inicialmente às culturas aumentou, significativamente, as trocas de cromátides irmãs⁵.

Um efeito similar foi observado por AUERBACH *et al.* Eles também confirmaram essa mesma sensibilidade a agentes alquilantes, e mais especificamente ao efeito clastogênico do DEB, que é um agente carcinogênico indutor de ligações cruzadas de DNA. Tais agentes podem produzir tanto ligações cruzadas únicas, quanto múltiplas que podem resultar em quebras cromossômicas. A frequência destas quebras difere entre os diversos agentes indutores utilizados. Variáveis como essa podem afetar a fidedignidade de um agente particular quando usado como teste de diagnóstico, sendo isso um especial problema em pessoas normais. AUERBACH definiu a existência de pacientes com AF como sendo DEB+ e DEB- de acordo com a porcentagem de células com quebras e o seu número. Na AF a maioria das células mostra quebras, porém, 10% dos pacientes têm duas populações de células e nesses de 60 a 80% das células podem não apresentar quebras cromossômicas. Esse teste é específico para a AF, desconhecem-se outras condições em que ele se altere, sendo também utilizado para o diagnóstico de AF pré-natal. A frequência de quebras em indivíduos normais é bastante baixa, fato que, freqüentemente, ocorre em heterozigotos, dificultando a sua discriminação.

Um estudo de estímulo com cisplatina foi realizado por integrantes do Departamento de Pediatria da UFPR e demonstrou, claramente, a possibilidade de distinção entre pacientes com AF, heterozigotos e pessoas normais^{2,51}. Foram estudadas células de nove pacientes, seus pais (presumivelmente heterozigotos) e 20 controles normais. Todas culturas consistiram de 0,4 ml de sangue heparinizado

em 5 ml de meio de cultura. Cisplatina (2,5 µg) foi adicionada no início da incubação de 72 horas. As metáfases eram consideradas anormais quando falhas, quebras ou rearranjos estavam presentes. Sem cisplatina (instabilidade espontânea) nos pacientes, a proporção de metáfases anormais variou de zero a 30% (média de 14%), nos heterozigotos variou de zero a 15% (média de 2%) e nos controles variou de zero a 10% (média de 1,5%). Apresentaram instabilidade as metáfases de dois pacientes, sete heterozigotos e 16 controles. A incidência de instabilidade espontânea foi maior nas células dos pacientes quando comparadas com os heterozigotos e os controles, sendo que, não houve diferença significativa entre heterozigotos e controles. Nas culturas de linfócitos com cisplatina (instabilidade induzida) a proporção de metáfases anormais aumentou no grupo de pacientes para dez a 98% (média de 37%), entre heterozigotos para cinco a 25% (média 14%) e permaneceu inalterada nos controles. Células de todos pacientes e heterozigotos tinham metáfases anormais, mas apenas três controles.

Outros agentes clastogênicos permitem diagnóstico pré e pós-natal de AF, como a mitomicina-C e 8-metoxipsoralem. Este efeito também pode ser obtido, em fibroblastos e nas células da vilosidade corial, sendo estas utilizadas para diagnóstico pré-natal.

2.2.4 Hipersensibilidade à radiação ionizante

GLUCKMAN *et al.* descreveram uma hipersensibilidade dos pacientes com AF à irradiação em uma experiência clássica⁵⁻²². Linfócitos de pacientes com AF expostos a 1 Gy de radiação mostram alto nível de quebras cromossômicas por célula, comparada a controles normais ($p < 0.01$)²¹. Também foi descrito um teste *in vivo* de radiosensibilidade e restauração celular tentando prever a resposta do

paciente à radiação utilizada como condicionamento para transplante de medula óssea²². A sensibilidade da pele à radiação foi testada de duas maneiras. Num primeiro teste (medida da radiosensibilidade global), duas áreas da pele com 15mm de diâmetro na face anterior da coxa, são irradiadas com uma fonte de Rx de 50 KV, a 0.5 Gy/segundo. Uma área recebeu 8 Gy e a outra 10 Gy. Essa amostra de pele era examinada a cada duas semanas para detectar pigmentação e descamação. Em um estudo prévio de 20 controles normais, uma pequena descamação apareceu entre 30 e 40 dias após a irradiação²³.

Em um segundo teste, a regeneração celular foi avaliada pela comparação da reação da pele a uma dose única de radiação com a reação após irradiação dada em duas frações iguais, separadas por um intervalo de três a quatro horas. Frações de 4, 5, 6 ou 7 Gy foram dadas. A regeneração celular seria considerada normal se a reação da pele a uma simples dose de 10 Gy fosse similar a uma dose fracionada de 2 x 6 Gy. Doze pacientes com AF foram estudados antes do transplante de medula óssea para radiosensibilidade de pele com esse mesmo teste. A anormalidade mais comum foi um maior tempo para a ocorrência da máxima intensidade da reação cutânea, variando de 40 a 55 dias em comparação com 30 dias para 20 controles normais. Isso pode estar relacionado ao aumento no tempo de trânsito das células da camada basal para a camada superficial da pele. Uma segunda anormalidade observada em dez pacientes foi a sensibilidade aumentada a uma simples dose de 10 Gy. A implicação prática da demonstração do aumento da radiosensibilidade é um ajuste apropriado na dose empregada para condicionamento. Ausência de reparação foi demonstrada em apenas três casos. Esse achado pode estar relacionado à baixa sensibilidade do método e à fisiopatologia da doença. A ausência de reparação implica em que não será

possível a proteção relativa esperada da taxa de dose baixa e radiação fracionada em tecidos, exibindo regeneração celular rápida, tais como: intestino, mucosas e pulmões.

Em consequência dos achados acima, foi proposta uma dose de radiação mais baixa, de 5 a 6 Gy aplicados em uma fração única a uma taxa de dose média de 6 cGy/min. Os campos foram programados para proteção completa dos pulmões, de parte do fígado, dos testículos, da cabeça e dos dois terços inferiores das pernas. O valor prognóstico desse teste de radiosensibilidade ainda requer confirmação. Na série de pacientes utilizada, não foi encontrado qualquer correlação entre os resultados desse teste, a gravidade da doença e a evolução do enxerto⁵⁻⁶.

A frequência de aberrações cromossômicas nas culturas de linfócitos de pacientes com AF está, diretamente, relacionada com a tensão parcial de oxigênio, sugerindo que o sítio primariamente afetado pela mutação na AF é um sistema complexo de defesa (de proteção e reparação), contra a toxicidade celular do oxigênio. A adição exógena da enzima superóxido dismutase demonstrou diminuir a frequência das quebras cromossômicas na AF. Também é possível que anormalidades em células linfóides reguladoras da hematopoiese resultem numa interação celular defeituosa que pode ser responsável indiretamente pela falência da medula óssea. Defeito no estroma hematopoiético é improvável, porque fibroblastos da medula óssea da AF estimulam normalmente o crescimento de colônias de granulócitos e tem poucas alterações cromossômicas⁶. VELLENGA²⁴ et al. demonstraram que a eritropoietina recombinante falhou em corrigir a anemia em AF. SHAHAM e ADLER²⁵, fazendo coculturas *in vitro*, não detectaram a presença de

fator clastogênico, uma vez que as células cocultivadas mantêm níveis de quebras cromossômicas de acordo com o genoma.

A AF deve-se, definitivamente, a um defeito na célula tronco pluripotente nos mecanismos de reparação do DNA. Segundo DIGWEED e SPERLING²⁶, a deficiência de uma proteína de até 20 Kd nas células de pacientes com AF, é o fator responsável pela instabilidade cromossômica.

RUMIANTSEV *et al.*²⁷ descreveram uma diminuição de enzimas antioxidantes – superóxido dismutase e catalase – nas células doentes, o que levaria a uma produção excessiva de radicais superóxido, peróxido e hidroxila, além de ser um fator corresponsável pelos efeitos celulares de instabilidade cromossômica.

Há outros estudos, citados por GORDON-SMITH e RUTHERFORD⁷, que transcrevo a seguir, apenas com objetivo de notificar. Althoff postulou que todas as anormalidades em AF podem ser explicadas pelo dano às células durante um breve período na vida fetal: entre os dias 25 e 34. Nordensen estudou a frequência de aberrações cromossômicas em culturas de linfócitos de pacientes com AF e descobriu que superóxido dismutase e catalase diminuem a frequência de aberrações cromossômicas, tanto isoladas como em combinação. Raj e Heddle também encontraram um efeito protetor da superóxido dismutase, catalase e L-cisteína contra quebras cromossômicas em fibroblastos de AF, tanto contra quebras espontâneas quanto induzidas pela mitomicina-C. Dallapicolla *et al.* encontraram efeito protetor de uma variedade de antioxidantes em células AF. Joenje *et al.* constataram um aumento nas anormalidades cromossômicas com aumento da tensão de oxigênio e propõem que o sítio, primariamente afetado pela mutação em AF é o sistema de defesa contra a toxicidade celular do oxigênio, ao passo que

Schindler e Hoehn encontraram diminuição das quebras cromossômicas em células AF sob baixa tensão de oxigênio.

Além de hipersensibilidade a agentes clastogênicos, as células de AF têm várias outras anormalidade fenotípicas^{58, 65, 102-123} descritas na tabela 2. Muitos desses estudos foram realizados em células AF de múltiplos grupos de complementação, por isso não há certeza de que essas anomalias celulares correspondam a todos grupos de complementação ou a um grupo único. A maioria das anormalidades descritas nas células AF é provavelmente um epifenômeno e não estão relacionadas diretamente ao defeito celular primário de cada grupo de complementação. Portanto, o entendimento verdadeiro do defeito celular primário na AF, tal como o reparo de DNA, a regulação do ciclo celular e a prevenção da apoptose, podem somente vir do estudo molecular das proteínas AF recentemente clonadas.

TABELA 2 - ANORMALIDADES CELULARES DE AF

Anormalidades celulares de AF	Referências
Sensibilidade a agentes clastogênicos	Schroeder, 1964 (47) German, 1966 (48)
Prolongamento da fase G2 do ciclo celular	Kaiser, 1982 (49) Kubbies, 1985 (51)
Sensibilidade ao oxigênio - baixo crescimento sob O ₂ ambiente - produção excessiva de radicais O ₂ - defesa deficiente contra radicais O ₂ - deficiência de superóxido dismutase	Schlindler, 1988 (52) Korkina, 1992 Gille, 1987 (53) Joenje, 1979 (67); Mavelli, 1982 (68)
Sensibilidade a radiação ionizante (G2 específica)	Bigelow, 1979 (54)
Superprodução de fator de necrose tumoral alfa	Rosselli, 1992 (55)
Defeito direto no reparo de DNA - acúmulo de adutos DNA - defeito da reparação de ligações cruzadas de DNA	Takeuchi, 1993 (56) Fujiwara, 1977 (57)
Instabilidade genômica - quebras cromossômicas espontâneas - hipermutabilidade (por mecanismo de deleção)	Auerbach, 1989 (3) Papadopoulos, 1990 (58)
Aumento da apoptose	Willingale - Theune, 1989 (59) Kupfer, 1996 (60) Wang, 1996 (64) Rosselli, 1995 (61) Kupfer, 1996 (60)
Defeito intrínseco na célula tronco - diminuição do crescimento de colônias <i>in vitro</i>	Daneshbod, Skibba, 1980 (62) Alter, 1991 (10)
Diminuição da sobrevivência de células progenitoras gonadais	Whitney, 1996 (63)

BAGBY JR. (*Family Newsletter*, inverno 1997, *Fanconi Anemia Research Foundation*) afirmou que o gama interferon é um promotor da apoptose e que os pacientes com AF podem ser hipersensíveis a ele. Foi demonstrado que o interferon age via *fas* (um receptor celular que quando ativado executa o programa de morte celular). Esse seria um dos mecanismos de morte celular. A proteína FANCC normal funciona bloqueando a ação do gama interferon. A proteína anormal não impede a morte celular. Outras citocinas estarão certamente envolvidas. Seria, provavelmente, o mesmo mecanismo em outros tipos de complementação de AF.

Há desequilíbrio plasmático de citocinas como a interleucina-6 (fator de necrose tumoral) e GM-CSF⁵⁴.

2.2.5 Clonagem dos genes AF

A análise de complementação das células AF, utilizando estudos de fusão de células somáticas, levou à identificação de pelo menos 8 grupos de complementação¹²⁴⁻¹²⁸. Ao menos 3 dos 8 grupos (A, C e D) estão mapeados em regiões cromossômicas específicas^{127, 129-131} (Tabela 3).

TABELA 3 - GRUPOS DE COMPLEMENTAÇÃO DA AF

Subgrupo	Porcentagem estimada de pacientes	localização cromossômica	produto proteico
A	66,0	16q24.3	163 Kd (possível localização nuclear)
B	4,3	?	
C	12,7	9q22.3	63Kd (localização citoplásmica)
D	4,3	3p22-26	
E	12,7	?	

Portanto, AF é uma doença geneticamente heterogênea, ao contrário das outras síndromes: ataxia telangiectasia⁹⁶ e Bloom¹⁰⁰ que se originam de mutações em um simples gene.

2.2.6 Bioquímica e Biologia molecular do grupo de complementação C (FANCC)

Foi clonado FANCC pela complementação funcional do Epstein-Barr vírus (EBV) com a linhagem celular C de AF, denominado HSC536¹³². Como demonstrado pelo teste de complementação, o DNAC do FANCC corrige a sensibilidade à mitomicina-C e ao diepoxibutano da linhagem celular FANCC, mas não corrige a sensibilidade de células de pacientes A, B, D ou E. Células derivadas de pacientes com FANCC têm mutações em ambos alelos do gene FANCC, consistente com a herança autossômica recessiva da síndrome de AF. O DNAC do FANCC codifica um polipeptídeo de 558 aminoácidos (63 Kd) sem homologia com outras proteínas do GenBank. O gene FANCC é composto por 14 exons¹³³, com aproximadamente 80 kb e localiza-se no cromossomo 9q22.3¹³³. FANCC murino é apenas idêntico em 66% ao dos humanos, mas é capaz de complementar funcionalmente células FANCC humanas¹³⁴.

TABELA 4 - MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS DO GRUPO FANCC

Mutações FANCC:	Polimorfismo FANCC:
292C>T	1974G/A
320G>A	332C/T
322delG	663 A/G
IVS4+4 A>T	671G/A
775C>T	IVS6+30C/T
808C>T	823C/T
1742T>G	839 A/T
1806insA	1189 A/G
1897C>T	1600G/A
1916T>C	1649 A/G

A análise das mutações do gene FANCC demonstra um número pequeno de mutações características representadas em ancestrais específicos. A mutação IVS4+4A>T é encontrada em pacientes judeus de Asquenazim e representa 80%

dos casos de AF nessa população¹³⁵. Pacientes homozigotos têm para essa mutação uma forma grave de AF, com múltiplas más-formações congênitas e início precoce das manifestações hematológicas^{136,137}.

A mutação 322delG é encontrada em pacientes com ancestrais do norte europeu, particularmente da Holanda. Pacientes homozigotos para essa mutação têm AF comparativamente leve, com poucas anormalidades congênitas e início mais tardio das manifestações hematológicas¹³⁷.

Mutações adicionais do gene FANCC foram identificadas nos exon 1¹³⁷, exon 6¹³⁸ e exon 14^{132, 139-141}. Um total de 7 mutações patogênicas foram identificadas, das quais 3 estão localizadas no exon 14. A maioria dessas deleções resulta em perda de seqüência ou deleção interna da proteína FANCC. Somente uma mutação patogênica sem sentido ou de sentido trocado - L554P - foi descrita. Uma alteração adicional - D195V - é um polimorfismo¹³⁷. O polipeptídeo FANCC contendo essa substituição de aminoácidos tem atividade normal quando expressa em um indicador de linhagem celular FANCC (observação de D'Andrea, janeiro 1997).

Análises do RNAm do FANCC e proteínas têm trazido algumas descobertas na função do gene FANCC. O RNAm do FANCC é expresso em múltiplos tipos celulares, órgãos e sistemas, consistente com uma função geral do FANCC no desenvolvimento orgânico. Uma expressão aumentada do FANCC RNAm tem sido observada no sistema esquelético, sugerindo uma função mais especializada do FANCC no desenvolvimento ósseo¹⁴². O RNAm do FANCC existe em 3 diferentes tamanhos de 2,3; 3,2; e 4,6 kb¹³². A existência de múltiplos transcritos RNAm, parece resultar, ao menos em parte, de comprimentos variáveis da região 3' não traduzida. Ainda há evidências de que o RNAm do FANCC sofre alternativas perdas e falhas *skipping*¹³⁸. Ainda um fragmento variante de RNAm₁ com perdas de

seqüências do exon 13, foi detectado por reação em cadeia de polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) em células AF normais. A significância funcional desses fragmentos variantes de RNAm e proteínas codificadas permanece desconhecida.

O gene FANCC contém ao menos 2 locais alternativos de início de transcrição, o que sugere a possibilidade de mecanismos alternativos de regulação transcricional¹⁴³. Ainda há pouca evidência para expressões variáveis do RNAm do FANCC sob diferentes condições fisiológicas. Sabe-se, contudo, que ele não é induzido pela mitomicina-C, nem é diferentemente expresso durante a progressão do ciclo celular. Evidências recentes demonstram alguma variação celular da expressão das proteínas FAC¹⁴⁴ sugerindo possíveis mecanismos de regulação FANCC pós-tradução.

A proteína FANCC é uma proteína citoplasmática solúvel^{145, 146}, sugerindo que ela não desempenha um papel direto na reparação do DNA. A proteína permanece no citoplasma independente do ciclo celular ou do tratamento com substâncias clastogênicas. Se a proteína FANCC interage diretamente com o DNA, isso pode acontecer em curto período de tempo durante o ciclo celular, quando a membrana nuclear é degradada. Outras recentes evidências sugerem que FANCC liga-se a um complexo de proteínas citoplasmáticas de 60, 50 e 34 Kd¹⁴⁷. Os níveis de proteínas FANCC variam discretamente durante a progressão do ciclo celular, atingindo um pico de expressão durante a transição G2/M. Ainda outra evidência demonstra que a proteína FANCC liga-se a quinase ciclina-dependente cdc2 mitótica, levando a crer que tem uma função celular que é regulada durante a transição G2/M¹⁴⁴. A interação de FANCC com cdc2 sugere um mecanismo molecular para uma fase G2 prolongada nas células FA^{104,106}. A proteína FANCC

pode ser necessária para atividade normal cdc2 durante a progressão G2/M. Alternativamente, a proteína FANCC pode ser parte da via descendente de reparo de DNA da cdc2 quinase. Ainda a proteína FANCC parece ligar-se a GRP94¹⁴⁸. GRP94 é um membro de 94 Kd de uma família de moléculas associadas, expresso no retículo endoplasmático onde desempenha um papel no transporte protéico. A função celular precisa da proteína FANCC ou a importância dessas interações moleculares permanecem desconhecidas.

2.2.7 Análise da estrutura e função da proteína FANCC

As proteínas FANCC mutantes expressas por pacientes FANCC permitiram a identificação de domínios funcionais críticos para a FANCC. Todas as linhagens celulares FANCC analisadas expressam ao menos alguma isoforma de proteínas FAC¹³⁶. Pacientes homozigotos para a mutação IVS4+4A>T (FANCC grave) expressam uma isoforma truncada da proteína FANCC de 55-Kd. Essa proteína é uma resultante de uma deleção sem mudança do padrão de leitura do gene FANCC, perdendo 37 aminoácidos codificados pelo exon 4. Em contraste, pacientes homozigotos para a mutação 322delG (FANCC leve) expressam uma isoforma truncada da proteína FANCC de 50-Kd. Essas duas proteínas resultam de uma reiniciação traduzida em um resíduo interno de metionina, a juzante (*downstream*) da mutação do exon 1. Tal forma de FANCC é também expressa em células normais, sugerindo que o produto de reiniciação interna pode ter função celular normal^{136, 146}. As isoformas de 55-Kd e 50-Kd, embora expressas em níveis normais nas células AF, não conferem resistência à mitomicina-C. Estes resultados sugerem que este domínio N-terminal deletado da proteína FANCC é requerido para função normal *in vivo*. As células HSC536 expressam a proteína anormal FANCC(L554P).

Essa proteína mutante não confere resistência normal a mitomicina^{140, 146} e pode ter uma atividade inibitória dominante quando sobre-expressa com o polipeptídeo FANCC normal. Essa mutação e várias outras de pacientes derivadas no exon 14 sugerem que o C-terminal da proteína FANCC é crítica para sua função *in vivo*. Análises subseqüentes da deleção do C-terminal da proteína FANCC confirmam a importância funcional do C-terminal. O modo como esse domínio funcional crítico da proteína FANCC relaciona-se com sua função intracelular permanece desconhecido. Essas regiões da proteína FANCC podem ser necessárias pela sua habilidade de se ligarem à outras proteínas regulatórias críticas na célula. Recentes evidências demonstram que o C-terminal da FANCC liga-se a cdc2¹⁴⁴, enquanto que a região central liga-se a GRP94¹⁴⁸.

2.2.8 Possíveis funções celulares do polipeptídeo FANCC

A função celular do polipeptídeo FANCC tem sido analisada comparando-se linhagens celulares isogênicas, que diferem apenas na expressão da proteína FANCC normal^{115, 132, 150}. A expressão da proteína FANCC nativa (selvagem) nas células FANCC corrigem várias anormalidades fenotípicas da linhagem celular primordial, incluindo sua sensibilidade à mitomicina-C, seu acúmulo G2, e sua instabilidade cromossômica. Embora a sobreexpressão de FANCC corrija a sensibilidade das células FANCC para um nível normal (tipo nativo, selvagem ou primitivo), isso não confere uma biorredução para exercer seu efeito citotóxico¹⁵². Várias enzimas celulares, incluindo NAD(P)H: quinona oxiredutase, são necessárias à ativação da mitomicina-C para que esta produza dano celular. A inativação celular de NAD(P)H: quinona oxiredutase resulta em diminuição do dano de DNA gerado por mitomicina-C e aumento da resistência celular à mitomicina-C¹⁵³. Além disso,

vários autores têm demonstrado que sobreexpressão da proteína ribossômica S3 pode resgatar parcialmente o fenótipo das células FA¹⁵⁴ (M. KELLEY comunicado, Novembro 1996). Se estes mecanismos de resistência celular à mitomicina-C têm relevância com as vias do gene AF, isso ainda permanece desconhecido.

Estudos conflitantes têm analisado a possibilidade da interação FANCC com a via p53. A p53 é a maior determinante celular da estabilidade genômica¹⁵⁵. Alguns estudos¹¹⁶ sugerem que as células AF, como as células AT⁹⁷, são deficientes na indução de p53 (proteína codificada pelo gene TP53). Outros estudos demonstram que células AF são funcionais na indução p53^{115, 150}. Estudos mais recentes demonstram que a sobreexpressão de proteína FANCC normal em células FANCC corrige o defeito celular em apoptose^{119, 120}. Esses resultados implicam em que o polipeptídeo FANCC participe em uma função geral na prevenção da apoptose celular. De acordo com esses estudos, oligonucleotídeos anti-sentido ao FANCC inibem o crescimento celular hematopoiético, sugerindo que FANCC tem papel na manutenção da viabilidade das células sanguíneas¹²¹. O mecanismo molecular da sobrevida celular aumentada pela expressão FANCC permanece desconhecido.

2.2.9 Bioquímica e Biologia Molecular de FANCA

A clonagem de FANCA foi reportada apenas recentemente, portanto, muito pouco é conhecido a respeito da proteína FANCA. O principal RNAm do FANCA transcrito tem 5,5 kb de comprimento e é encontrado em pequena quantidade em tecidos adultos testados^{163, 164}. Além desse RNAm, múltiplos transcritos, grandes e pequenos podem ser identificados em Northern Blot, sugerindo um padrão complexo de processamento do gene. O RNAm de 5,5-kb contém 4.368 nucleotídeos, transcrevendo uma proteína de 1455 aminoácidos com uma massa molecular de

163 Kd. A complementação funcional foi obtida com essa proteína, mas o 5' final do RNAm ainda não está definitivamente mapeado. Semelhante ao FANCC, a proteína FANCA não tem homologia significativa à outras proteínas na sequência das bases. Também não há detalhes comuns entre as duas proteínas AF. Aspectos moleculares da FANCA sugerem que ela tem função no núcleo celular, talvez como uma proteína que se liga ao DNA. A localização cromossômica de FANCA em 16q23.4 entre os marcadores D16S3121 e D16S303¹³⁰ foi confirmada por métodos diretos. O gene tem aproximadamente 80 kb e consiste de ao menos 43 exons¹⁶⁴. Um *locus* envolvido em câncer de mama foi mapeado na mesma região^{166, 167}, mas provavelmente não idêntico ao gene FANCA.

Várias mutações de gene FANCA já foram descritas, mas nenhum alelo predominante está aparente.

TABELA 5 - MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS DO GRUPO FANCA

Mutações FANCA	Polimorfismos FANCA
IVS7+5G>A	IVS32-42G/A
IVS7+5G>T	IVS35+78 A / G
894-1006del	IVS39-16C/T
1115-118del	
1360-1826del	
1471-1626del	
1627-1900del	
1901-2778del	
3788-3790del	
1391del467	
1932del897	
1671del274	
1155del17	
1514del156	
937del113	
740+5G>A	
740+5G>T	
D237G	

Pacientes descendentes de sul-africanos não foram clonados^{163, 164} e devido a um conhecido desequilíbrio de ligação nessa população¹³⁰, que tem a mais alta

incidência de AF¹⁶⁸, parece provável que uma mutação africana comum será identificada. Há uma alta prevalência do grupo de complementação A entre pacientes italianos¹⁶⁹, sugerindo uma possível predominância desse alelo nessa população.

Interessante é que 6 das primeiras 8 mutações FANCA descritas incluem deleções do DNAC do FANCA. As deleções DNAC podem resultar de mutações do sítio de processamento (*splice site*) ou deleções genômicas. Quatro das 8 mutações resultam em proteínas intensamente truncadas. Um alelo interessante, o 1514del156, tem uma deleção de 52 aminoácidos, indicando a potencial importância funcional desses resíduos. A alta frequência de deleções independentes é incomum para uma doença autossômica recessiva e sugere a possibilidade de seqüências repetidas que se predispõem a rearranjos genômicos. Se análises adicionais confirmarem alta incidência de mutações levando a deleções de aminoácidos, o teste de truncagem de proteína (*truncation protein*)¹⁷⁰ poderá ser útil no estudo de pacientes FANCA.

Uma comunicação pessoal de Orna Levran e Neiva Magdalena *et al.* informou que o gene FANCA que foi recentemente clonado, codifica um polipeptídeo de 1455 aminoácidos, sem homologia com qualquer outra proteína conhecida para que se possa deduzir sua função. Foram detectadas 85 variantes do gene; 45 provavelmente são polimorfismos benignos (neutros), 40 são provavelmente mutações patogênicas, 17 dessas são microdeleções/microinserções. Os autores sugerem que FANCA, cujo mecanismo mutacional é *slipped-strand mispairing*, ocorrido durante a replicação do DNA, é hipermutável.

2.2.10 Perspectivas para a clonagem de outros genes AF

Ao menos três e, possivelmente, outros genes estão ainda para serem clonados. Os dois genes isolados até agora foram, originalmente, identificados por complementação funcional ou hipersensibilidade à mitomicina-C^{132, 164}, demonstrando o poder desses experimentos, mas técnicas de clonagem posicional também têm sido úteis¹⁶³. A complementação funcional por arquivos de DNAC é um desafio técnico difícil, que tende a identificar muitos clones DNAC falsos-positivos.

O conhecimento prévio da localização de um gene AF pode reduzir muito o número de DNAC necessário. Contudo, devido ao fato de AF ser uma doença muito heterogênea, o mapeamento cromossômico requer que um grande número de famílias seja primeiramente categorizado dentro de um grupo de complementação, por experimentos de células somáticas híbridas. Isso foi conseguido para o *locus* FANCA, porque a grande maioria dos pacientes pertence a esse grupo¹³⁰. Outros grupos de complementação são mais raros, tornando difícil a análise de ligação para outros genes. Esta limitação pode ser transposta pelo uso de transferência cromossômica mediada por microcélulas para mapear genes. A utilidade desta técnica foi demonstrada para FAD, um grupo de complementação raro, para o qual apenas três famílias foram identificadas até o momento¹³¹.

À medida que mais genes são clonados, torna-se mais provável que novas etapas do mecanismo biológico da doença sejam conhecidas.

2.2.11 Modelo do ciclo genético da AF

Baseados nas marcantes semelhanças clínicas entre todos grupos de complementação, podemos deduzir que as proteínas codificadas interagem

intracelularmente. As proteínas AF podem interagir por associação física direta ou por interação funcional. Vários modelos são possíveis:

1. As proteínas AF podem estar fisicamente associadas a um complexo protéico, que pode servir como um mecanismo de defesa, protegendo a célula de danos ao DNA.
2. As proteínas podem funcionar seqüencialmente em uma cascata enzimática resultando em reparo ou remoção de macromoléculas danificadas por ligações cruzadas.
3. As proteínas AF podem interagir em uma cascata de transdução de sinais. Tal cascata pode incluir vários componentes, incluindo um sensor de dano por ligações cruzadas no citoplasma, um transdutor para transmissão de sinais ao núcleo e um indutor de novas transcrições gênicas, novo processo de reparo de DNA ou parada do ciclo celular.

Consistente com esse último modelo, a proteína FANCC pode ter função de sensor no citoplasma e a proteína FANCA pode translocar-se para o núcleo, quando houver exposição celular a agentes indutores de ligações cruzadas. A análise das proteínas FANCC e FANCA com antisoros específicos, após exposição celular a agentes indutores de ligações cruzadas, pode ajudar a distinguir estes possíveis modelos. Evidências recentes sugerem que proteínas FANCC e FANCA ligam-se e formam um complexo protéico (informação não publicada de G. Kupfer e A. D'Andrea, 1997). Interessantemente, o polipeptídeo mutante FANCC, derivado de pacientes FANCC não se liga ao FANCA.

2.2.12 Clonagem de genes AF: Implicações diagnósticas

A clonagem de genes AF já tem impacto considerável no diagnóstico e tratamento de pacientes com AF. Apesar do teste com DEB ser altamente sensível e específico para o diagnóstico de AF⁷³, ele não distingue os diferentes tipos de complementação e não identifica heterozigotos portadores dos genes mutantes AF. A disponibilidade dos genes FANCA e FANCC permitirá um diagnóstico preciso e rápido da maioria dos pacientes e formará base para o diagnóstico pré-natal para famílias conhecidamente portadoras do gene. A identificação de alelos mutantes comuns também ajudará na rapidez do diagnóstico. Como discutido anteriormente, dois alelos mutantes específicos do gene FANCC (IVS4+4 A>T e 322delG) são responsáveis por 75% das mutações FAC^{135,137,170}. Mutações do exon 14 são responsáveis pela maioria dos pacientes FANCC. Mutações FANCA específicas podem também estar associadas com ancestrais específicos, embora a prevalência relativa dessas mutações FANCA entre os pacientes FANCA ainda esteja para ser testada.

A variabilidade fenotípica dos pacientes AF torna crítico o diagnóstico de genótipos AF específicos. Por exemplo, em um grupo de complementação FANCC, pacientes com a mutação IVS4+4 A > T têm uma doença com anormalidades congênicas graves e início mais precoce de alterações hematológicas, enquanto que pacientes com a mutação 322delG têm uma doença relativamente leve, com poucas anormalidades congênicas e início mais tardio das alterações hematopoiéticas¹³⁷.

A análise genotípica/fenotípica semelhante para doentes FANCA é também possível. Tais correlações são importantes porque elas direcionam a terapêutica dos pacientes AF. Por exemplo, se um fenótipo de maior gravidade correlacionar-se com um genótipo AF particular, esses pacientes podem ser tratados mais

agressivamente, com o emprego precoce de transplante de medula óssea ou de terapia gênica.

O diagnóstico molecular não é inteiramente dependente do conhecimento de ambos alelos mutantes. Uma vez que uma família está incluída em um grupo de complementação por um teste funcional ou por detecção de um alelo mutante específico, uma análise de ligação cromossômica será conveniente e útil. Marcadores de microsátélites altamente polimórficos estão localizados próximos a ambos os genes (FANCA e FANCC) e podem ser usados para a detecção de portadores do gene para diagnóstico pré-natal.

2.2.13 Clonagem dos genes AF: implicações para terapia.

A disponibilidade dos genes AF vai influenciar profundamente o tratamento da doença. Independente do grupo de complementação, a maioria dos pacientes morre de complicações de sua falência medular⁵⁶. Considerando que a maioria dos pacientes não tem um doador histocompatível, uma alternativa é transdução retroviral do gene AF. Por várias razões, a transferência retroviral de um gene AF dentro de uma célula hematopoiética de um paciente AF é uma opção plausível. Por exemplo, o gene FANCA pode efetivamente corrigir a sensibilidade a agentes indutores de ligações cruzadas e a instabilidade cromossômica de células FANCA¹⁶⁴. Também a transdução retroviral do FANCC DNAC dentro de células primárias FANCC melhora sua sobrevivência e longevidade, se comparadas com células não infectadas¹⁷². A vantagem de sobrevivência das células AF corrigidas *in vitro* pode traduzir-se em vantagem de sobrevivência das células para estudos *in vivo*. Estudos de transferência gênica com genes AF serão limitados pelo pequeno número de células-tronco hematopoiéticas que podem ser isoladas de pacientes AF.

Por esta razão, muitos centros têm iniciado programas para colher e criopreservar células-tronco hematopoiéticas de pacientes AF antes do início de anemia. Embora úteis, estudos de transferência gênica, como também o transplante de medula óssea, não melhorarão as anormalidades de crescimento ou o risco de câncer em tecidos não hematopoiéticos de pacientes AF.

2.2.14 Mosaicismo Somático e seleção *in vivo* em AF

O fenômeno de reversão somática da doença tem sido descrito recentemente em doenças hereditárias do sangue e fígado¹⁷⁹. Se uma doença genética causa um pobre crescimento celular, então as células espontaneamente corrigidas, resultantes de novas mutações que revertem os genes mutantes, podem resultar em uma substancial vantagem em termos de crescimento. Pacientes que melhoram o seu estado clínico após a reversão somática foram descritos previamente para deficiência de adenosina deaminase¹⁷⁹ e síndrome de Bloom^{100, 101}. Recentemente o mesmo fenômeno foi descrito em AF. Aproximadamente, 15% dos pacientes AF têm mosaicismo somático no seu sangue periférico (comunicação pessoal Hans Joenje, Maio 1997). Nestes pacientes uma mistura de células sensíveis e resistentes à mitomicina-C é encontrada.

Finalmente, a clonagem dos genes AF poderá fornecer informações moleculares do seu papel em outros aspectos clínicos da AF, tal como sua susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer.

Algumas variantes genotípicas de FANCA podem correlacionar-se com uma alta incidência de câncer. Não há evidência clara para uma susceptibilidade aumentada ao desenvolvimento de câncer em indivíduos heterozigotos, ou portadores do gene^{173 - 176}. Ainda, mutações somáticas ou perda dos genes AF

podem, teoricamente, contribuir para oncogênese em alguns portadores heterozigotos ou alguns indivíduos que não têm linhagens celulares mutantes em genes AF. De acordo com isso, uma vigilância sistemática dos genes AF em tumores primários e linhagens celulares tumorais podem revelar mutações AF.

A incidência aumentada de LMA em pacientes AF sugere que os genes AF podem ter uma função específica no desenvolvimento de LMA na população geral (não AF.) Vários relatos de deleção intersticial do braço longo do cromossomo 9 (9q-) associada com LMA têm sido divulgados^{177,178}. Em células leucêmicas primárias de alguns pacientes com LMA, essas deleções intersticiais se sobrepõem com o *locus* FANCC (observação não publicada de G. Kupfer e A. D'Andrea, Dezembro 1996). Juntando essas informações, pode-se supor que a perda somática de um ou ambos genes AF pode predispor à transformação leucêmica em pacientes não AF ou portadores heterozigotos para AF.

Em um paciente foi documentada recombinação mitótica como mecanismo de reversão somática. O mosaicismo somático pode tornar difícil o diagnóstico de AF devido a estudos inconclusivos de quebras cromossômicas. Se o diagnóstico de AF é fortemente suspeito em um paciente, apesar de estudos citogenéticos normais em sangue periférico, um teste definitivo pode ser feito em fibroblastos primários de pele.

A alta incidência de pacientes com mosaicismo somático indica uma forte vantagem seletiva para células que perderam o fenótipo AF. Isto levanta a possibilidade de que terapia gênica em AF pode ser ajudada pela seleção *in vivo*. Até o momento não está claro se qualquer circunstância fisiológica é necessária para esta seleção ocorrer. A reversão somática também sugere que alguns genes AF têm mutações desviadas do padrão de leitura. Essas mutações podem ser

corrigidas por novas mutações que corrigem a leitura do gene AF. O mosaicismismo somático também pode causar algumas complicações para pacientes AF. Uma alta incidência de rejeição de medula óssea tem sido notada em TMO para AF. Devido a sensibilidade aumentada a agentes alquilantes, pacientes AF têm recebido regimes mieloablativos muito menos agressivos como regimes de condicionamento. Se o paciente AF tem mosaicismismo somático (particularmente em células T), algumas células endógenas podem ser resistentes ao regime mieloablativo e causar rejeição. Mais estudos serão necessários para confirmar esta hipótese.

Segundo FOE *et. al.*¹⁸¹, em 25% dos pacientes há evidência de mosaicismismo espontâneo que se manifesta pela presença de duas subpopulações de linfócitos, uma que é sensível a agentes clastogênicos e outra que não. A base molecular para esses fenômenos ainda não é conhecida. Em um estudo por análise de haplotipo de 8 pacientes com mosaicismismo, detectou-se como causa do mesmo: a) recombinação mitótica intragênica pode ter ocorrido levando a segregação de um alelo nativo (primitivo, selvagem) nas células revertidas e sugere 2 padrões de recombinação. b) intercruzamento (*crossover*) intragênico entre as mutações paterna e materna herdadas com marcadores localizados distalmente ao gene FANCC. c) conversão gênica resultando em segregantes que perderam uma mutação patogênica. Em 6 dos 8 pacientes estudados os sintomas hematológicos eram relativamente leves e a idade variou de 9 - 30 anos.

2.2.15 Direções Futuras

A clonagem dos dois genes (FANCC e FANCA) trouxe uma oportunidade sem precedentes para o entendimento das bases moleculares da AF. Com esses genes, novos experimentos podem ser desenvolvidos para explorar a função celular

de FANCA e FANCC. Primeiramente, esses genes humanos podem ser usados para identificar seus homólogos em fungos e *Drosophila*. Uma dissecção genética da função dos genes AF em um desses organismos pode implicar no caminho para o entendimento de funções celulares básicas, tais como crescimento celular, ciclo celular ou estabilização genômica. Em seguida, os genes AF podem ser usados para a geração adicional de modelos de AF em camundongos. Células derivadas de camundongos deficientes em produtos de gene FANCC apresentam instabilidade genômica, semelhantes à observada em linhagens celulares derivadas de pacientes com AF. Estratégias semelhantes para o gene FANCA são agora possíveis. Interações genéticas de FANCC e FANCA poderão ser estudadas. Num terceiro momento, anticorpos podem ser desenvolvidos contra proteínas FANCC e FANCA. Esses anticorpos podem ser usados para identificar uma possível interação entre FANCC e FANCA, podendo ser usados ainda para identificar outros fatores associados com essas proteínas. Também a disponibilidade dos genes FANCC e FANCA tem impacto direto no diagnóstico e tratamento da AF. Mutações nos genes AF podem ser identificadas como procedimento diagnóstico adjunto ao teste com DEB. Retrovírus que transduzem os genes AF podem ser utilizadas para diagnóstico rápido e análise de complementação de células primárias de pacientes com suspeita de AF. Estudos com terapia gênica em células autólogas CD34+ de sangue periférico podem ser iniciados para pacientes que não têm doadores compatíveis¹⁷². A observação de reversão somática em AF traz alguma razão para otimismo em relação à eficácia da terapia gênica. Finalmente, uma vez que as bases moleculares da doença estejam estabelecidas, terapias mais racionais ou medidas preventivas podem ser definidas para pacientes e famílias com AF¹⁸².

FU KAI-LING *et al.*¹⁸³ descreveram o uso de um vetor retroviral expressando o FANCC DNAC na complementação de células hematopoiéticas mutantes de pacientes FANCC. Tal vetor está agora sendo testado em experiências clínicas de transdução *ex vivo* de células hematopoiéticas progenitoras. O grupo FANCA corresponde a 65% de todos os casos de AF, e o DNAC do FANCA foi recentemente identificado por técnicas de clonagem posicional e de expressão. Conseguiram-se a transdução e correção fenotípica de linhagens celulares linfóides em quatro pacientes FANCA não aparentados, usando dois vetores retrovirais anfotróficos. A expressão do transgene FANCA foi adequada para normalizar o crescimento celular, cinética do ciclo celular, e quebras cromossômicas na presença de mitomicina-C. Após a transdução de células progenitoras mutantes, tanto o número, quanto o tamanho das colônias aumentaram na presença de mitomicina-C. Além disso, a transdução retroviral de FANCA, mas não de FANCC, aumentou significativamente o crescimento de colônias de células progenitoras obtidas de um paciente com AF não classificada. O emprego de vetores retrovirais FANCA será útil para estudos de complementação e ensaios clínicos de transdução gênica. Já foi desenvolvido um retrovírus contendo o gene FANCA para uso clínico.

Tudo isso são pequenas peças de um grande enigma que é a fisiopatologia de AF. Há, ainda, muitos detalhes para serem esclarecidos e melhor compreendidos.

O grupo de Curitiba já tem estudos das mutações encontradas em 12 pacientes brasileiros, que procuraram o serviço de falência medular do HC. De acordo com informação pessoal do Dr. Bitencourt, em 12 pacientes estudados pela Dra. Auerbach, identificou-se a mutação 3788-3790del, cujos pacientes, exceto por um pertencente à raça negra, são possivelmente descendentes de famílias portuguesas participantes do processo brasileiro de colonização.

2.3 DIAGNÓSTICO

2.3.1 Alterações cromossômicas

O diagnóstico de AF é fundamentado na história familiar, na consangüinidade, na clínica, e confirmado pelas alterações citogenéticas próprias e principalmente pela hipersensibilidade ao efeito clastogênico das várias drogas.

Alterações cromossômicas e Diagnóstico citogenético

Antes da identificação dos grupos de complementação e da clonagem dos genes e mutações, com a finalidade de substanciar o uso de DEB para classificar pacientes como afetados e não afetados pela AF, AUERBACH¹⁴ analisou os dados fornecidos pelo IFAR e fundamentou o conceito de que a sensibilidade do DEB prevê um modo de dividir os pacientes em dois grupos que são entidades geneticamente distintas. Um modo de herança monogênica autossômica recessiva que é confirmada pelo grupo DEB+, enquanto que o grupo DEB- exibe um excesso de casos esporádicos que podem ser devidos a fatores como novas mutações, fenocópias e herança poligênica. O grupo DEB- parece ser provavelmente heterogênico, consistindo de entidades genéticas e não genéticas.

As inúmeras anormalidades cromossômicas estudadas, principalmente em linfócitos de sangue periférico, são imprescindíveis para a confirmação diagnóstica e para prever a hipersensibilidade a agentes alquilantes. As alterações cromossômicas são instabilidades cromossômicas, traduzidas por: endorreduplicações, rearranjos, falhas e quebras de isocromátides e de cromátides, poliploidia, translocações, trocas em nível de cromátides, anéis dicêntricos, figuras radiais entre cromossomos heterólogos (tri, tetra e pentarradiais), estas se

constituindo em achados específicos da AF⁵. Os tipos e a frequência das alterações cromossômicas variam, marcadamente, de paciente para paciente.

Alterações cromossômicas semelhantes à AF, porém não induzidas por agentes clastogênicos, são observadas em síndrome de Bloom e Ataxia Telangiectasia^{71 e 72}. O teste com diepoxibutano (DEB) é altamente sensível e específico para AF. Embora útil para o diagnóstico, o teste com DEB não distingue os heterozigotos do gene na população geral. Também o teste com DEB pode ser falso negativo em pacientes com mosaicismo celular. DEB pode ser usado para diagnóstico pré-natal através da vilosidade corial colhida da nona até décima segunda semana de gestação ou por amniocentese na décima sexta semana. Apesar do amplo espectro fenotípico, não há correlação entre a gravidade da doença e o nível de sensibilidade celular ao DEB. A positividade do teste é de alta especificidade para AF, inclusive sendo utilizado para diagnóstico pré-natal²⁸. No futuro, o diagnóstico pré-natal será feito através da identificação direta do gene mutante por algumas das técnicas citadas ou por novos métodos.

O encontro do *The Fanconi Anemia Writing Committee* em dezembro de 1991 durante o congresso da *American Society of Hematology* em Denver, para discutir a evolução do TMO alogênico para AF, estabeleceu os seguintes critérios para diagnóstico de AF, propostos por Auerbach²⁹:

1. CITOGENÉTICO: evidência de quebras cromossômicas em preparações de células de sangue periférico ou medula óssea, submetidas ou não a *stress* provocado por agente indutor de ligações cruzadas de DNA.
2. CLÍNICO: um *score* total de 3 ou mais, de acordo com o sistema de critérios clínicos, como se pode conferir, a seguir²⁹:

VARIÁVEL	<i>score</i>
retardamento de crescimento	+1
pigmentação anormal	+1
anormalidade renal / urinária	+1
microftalmia	+1
dificuldade de aprendizado	-1
trombocitopenia	+1
anormalidade de rádio / polegar	+1
outra anormalidade esquelética	-1

2.3.2 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico preciso, clinicamente, é dificultado pela grande variedade do fenótipo da AF⁵⁷. O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes genéticas tal como neurofibromatose, associação VACTERL (síndrome onde associam-se más-formações que incluem defeitos vertebrais, ânus imperfurado, fístula traqueo-esofágica, displasia radial e renal, más-formações cardíacas e de membros) e TAR (trombocitopenia com ausência do rádio). O teste com DEB é bastante eficaz para distinguir AF dessas síndromes⁷³.

Devido à sensibilidade celular aos agentes clastogênicos, AF é freqüentemente comparada a outras síndromes com sensibilidade a drogas e instabilidade genômica que são: ataxia telangiectasia, xeroderma pigmentoso, síndrome de Cockayne^{91 e 92}, síndrome de Bloom e câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC)⁹³ (Tabela 6).

TABELA 6 - DOENÇAS COM INSTABILIDADE GENÔMICA

Doença	Sensibilidade	Neoplasia (potencial)	Função do gene afetado
AF	Agentes clastogênicos	LMA, tumores hepáticos gastrointestinais e ginecológicos	Desconhecida
XP	Luz UV	carcinoma de células escamosas	Reparo de excisão
AT	Radiação ionizante	linfoma	Via aferente para p53
S. Bloom	Agentes alquilantes	LLA	Regulagem do ciclo celular
S. Cockayne	Luz UV	carcinoma basocelular	Reparo da transcrição acoplada
HNPCC	Desconhecido	adenocarcinoma de cólon e câncer de ovário	Reparo de DNA incompatível

XP: Xeroderma Pigmentoso; AT: Ataxia Telangiectasia; HNPCC: câncer do cólon hereditário sem polipose; UV: ultra violeta; LMA: leucemia mielóide aguda; LLA: leucemia linfóide aguda.

Os 8 genes para XP codificam proteínas que constituem um complexo de reparo de excisão de DNA^{94,95}. Na AT o gene mutante é o ATM, o qual codifica uma proteína semelhante à PI-3 quinase⁹⁶, sugerindo que a proteína ATM tem um papel na percepção do dano no DNA e sinalizando a indução de p53⁹⁷. Evidências mais recentes demonstram que o produto protéico ATM associa-se com o pareamento cromossômico na meiose. O gene para a síndrome de Bloom codifica uma proteína relacionada a uma proteína fúngica que regula o ciclo celular^{100 e 101}. Portanto a proteína da síndrome de Bloom pode ser reguladora do ponto G2/M no ciclo celular dos mamíferos. A instabilidade genômica dessas síndromes pode resultar de um defeito celular em um ou vários processos, incluindo reparo de DNA, regulagem do ciclo celular, ou replicação de DNA.

2.4 TRATAMENTO

2.4.1 Tratamento de suporte e hormonal

Essa forma de tratamento é essencialmente paliativa, eventualmente cirúrgica em algumas más-formações com possibilidades de correções. A pancitopenia pode apresentar melhora temporária com o uso de andrógenos, até com prolongamento da sobrevida. O tratamento transfusional de suporte e das complicações infecciosas é idêntico ao tratamento das pancitopenias de outras naturezas. Há dificuldade para tratamento quimioterápico nos pacientes que desenvolvem leucemia e outras neoplasias malignas devido à já comentada hipersensibilidade a agentes alquilantes e radioterapia⁵.

Respondem à terapêutica hormonal com andrógenos 50% dos pacientes, fato que pode duplicar a sobrevida^{8, 9, 10, 11}. Há porém quem não concorde com esse efeito positivo na sobrevida². Ainda se deve ressaltar que o andrógeno não tem capacidade de curar a AF e pode estar relacionado ao aparecimento de tumores hepáticos.

2.4. 2. Formas experimentais de tratamento

Embora haja vários pacientes com AF que tenham recebido globulina antitimocítica e ciclosporina A, não há indícios de resposta significativa. Os pacientes respondem transitoriamente à terapia com andrógenos e citoquinas: fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)⁷⁸ e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)⁷⁹. Ressaltamos a experiência de Richard Harris (Cincinnati) em tratamento com G-CSF e eritropoietina em 20 pacientes; 19 tiveram aumento significativo nos neutrófilos, 20% aumento

sustentado das plaquetas e 33% aumento da hemoglobina. Obtiveram melhor resposta os que apresentavam plaquetas inicialmente em número superior a 30.000, porém metade dos pacientes deixam de responder em um ano. Isso pode postergar a necessidade do uso de andrógenos (revista: *Family Newsletter*, inverno 1997, *Fanconi Anemia Research Foundation*).

O emprego de citoquinas, a inserção gênica e a reposição enzimática como a enzima superóxido dismutase permanecem com resultados insatisfatórios e preliminares⁵⁴.

Terapia gênica

Chris Walsh descreveu resultados preliminares: três pacientes foram tratados e seguidos por um ano, todos tinham pancitopenia de moderada a grave. Os três tiveram colhidas células tronco periféricas e seleção positiva de células CD34 após estímulo com G-CSF. As células CD34 foram transduzidas com um retrovírus contendo uma cópia do gene FANCC corrigido e as células foram reinfundidas nos respectivos pacientes. Não houve complicações com nenhum dos pacientes. Este procedimento foi repetido a cada 3 meses por um total de 4 procedimentos. A análise do sangue periférico e da medula óssea desses pacientes demonstrou que o gene FANCC foi transferido a 0,1% do total de células e que todas células (linfócitos e granulócitos) poderiam expressar o gene FANCC. Isso confirma que uma população de células progenitoras foram infectadas com o vírus contendo o gene FANCC. Clinicamente, um paciente teve uma melhora significativa nos níveis de hemoglobina de 8 - 9 g/dl para 12 g/dl após o tratamento. Ele tinha recebido andrógenos e G-CSF no início do experimento, mas agora estes medicamentos foram suspensos sem afetar os valores do hemograma. Os outros

dois pacientes apresentaram baixos e variáveis níveis de células transfectadas sem mudanças significativas no hemograma. Esses resultados, embora preliminares, são promissores. Mas a análise em 2 anos demonstra que as respostas foram apenas transitórias e novos protocolos estão sendo desenvolvidos.

2.4.3 Transplante de medula óssea

Como já foi dito, o TMO é o único recurso terapêutico com possibilidade potencial de cura definitiva para os pacientes de AF, por ser uma doença de evolução habitualmente letal, acometendo crianças e adultos jovens, relacionada a um defeito que envolve a célula tronco pluripotente da hematopoiese.

O momento ideal para a realização do TMO parece ser na instalação de níveis de citopenias com risco de vida e antes que transfusões regulares de hemoderivados se tornem necessárias, uma vez que as transfusões prévias ao transplante desencadeiam mecanismos imunológicos responsáveis por uma maior incidência de falha de pega do enxerto ou de rejeição, complicando a evolução pós-transplante de medula óssea e diminuindo a sobrevida. Não havendo doadores familiares deve haver esforço na procura de doadores não familiares.

No passado, os resultados foram insatisfatórios por causa da toxicidade grave e prolongada dos regimes de condicionamento utilizados relacionada à instabilidade cromossômica e a uma baixa tolerância à doença enxerto contra hospedeiro, ou seja, com evolução clínica mais complicada. Mais recentemente foram feitas modificações do regime de condicionamento de acordo com a sensibilidade celular a agentes alquilantes e à irradiação⁵. Apesar do tratamento de escolha ser TMO, os pacientes são acometidos por formas mais graves e freqüentes da doença enxerto contra hospedeiro, talvez devido a uma sensibilidade celular

aumentada e a citocinas endógenas liberadas durante a ocorrência da DECH. A depleção de células T tem reduzido a incidência da ocorrência da DECH em transplantes com doador não aparentado. Transplantes com sangue de cordão também têm sido utilizados como tratamento alternativo para os pacientes sem doadores familiares⁸²⁻⁸⁶.

2.4. 4 Resultados do transplante de medula óssea em AF

Antes de 1980, na experiência de GLUCKMAN, foram transplantados cinco casos de anemia de Fanconi, cujas características principais se encontram na tabela 7, e que foram condicionados com ciclofosfamida em dose alta (100 - 200 mg/Kg). Esses cinco pacientes evoluíram mal, com alta incidência de complicações graves e alta mortalidade precoce⁵⁻³⁰. Tais complicações foram: cistite hemorrágica, sobrecarga de volume, insuficiência cardíaca, mucosite, diarreia, hemorragia gastrointestinal, doença enxerto contra hospedeiro aguda grave com pega precoce. Somente uma paciente se tornou uma longa sobrevivente. Nove anos após o transplante, ela tem um crescimento normal, com sinais de puberdade, as contagens sangüíneas são normais e a análise cromossômica mostra ausência de quebras cromossômicas anormais. Os outros pacientes morreram precocemente após o transplante. Todos tiveram complicações tóxicas relacionadas à ciclofosfamida.

TABELA 7 - RESULTADOS DO TMO EM AF USANDO ALTAS DOSES DE CICLOFOSFAMIDA⁵.

PAC. PN	IDADE	M.-FORM.	DOAD HLA ID.	SEXO D/R	DECH			SOBREVIDA
					DIA	GRAU	CR.	
22	7	S+T	IRMÃO	M/F	12	III	O	> 6 ANOS
35	11	S+T+H+K	IRMÃO	M/M	12	IV	NE	48,DECH-A
31	11	S+T+H+K	MÃE	F/M	9	IV	NE	40,DECH-A
44	10	S+T+H	MÃE	F/F	1	IV	NE	48,DECH-A
50	7	S+T	IRMÃ	F/F	1	III	NE	150, NECROSE HEPÁTICA E ATROFIA CEREBRAL

Pacientes 31 e 44 são irmãos. A mãe era HLA A,B,DR idênticos (consangüinidade). Representação: M.-FORM.: más-formações; S: pele; T: polegar; H: coração; K: rim; DECH: doença enxerto contra hospedeiro; R: receptor; D: doador; NE: não avaliável; PN: número do paciente na instituição; CR.: crônico. DIA: dia pós TMO da ocorrência de DECH agudo.

Após o reconhecimento da hipersensibilidade dos linfócitos a agentes alquilantes *in vitro* e da maior radiosensibilidade *in vivo*, Gluckman idealizou um novo tipo de condicionamento semelhante a um regime utilizado para transplante de medula óssea em anemia aplástica não constitucional, mas com doses de quimioterapia menores.

Um dos condicionamentos para anemia aplástica não constitucional consiste de ciclofosfamida 50 mg/Kg endovenosa, dada nos dias -6, -5, -4, e 6 Gy de irradiação toracoabdominal no dia -1³¹. Na AF foi marcadamente reduzida a dose de ciclofosfamida, de uma dose total de 150-200 mg/Kg para 20 mg/Kg dividida em 4 doses de 5 mg/Kg nos dias -6, -5, -4 e -3. Os testes de radiosensibilidade não parecem dar qualquer orientação para a redução da dose para o paciente individualmente. GLUCKMAN⁵⁻³⁰ optou pela redução da dose de seis para 5 Gy toracoabdominal em dose única, dados a uma taxa de dose média de 6 cGy/min. O campo envolve o pescoço, o tronco, a parte superior da coxa e os braços, com proteção total do pulmão e a parte direita do fígado. Não pareceu ser

útil fracionar a dose. Utilizou-se apenas ciclosporina-A como profilaxia para doença enxerto contra hospedeiro. Esse regime de condicionamento foi bem tolerado, exceto nos primeiros cinco pacientes, pois dois meses após o TMO, desenvolveram esofagite grave e associada à estenose em três casos. Subseqüentemente, todos os pacientes passaram a receber tratamento preventivo com ranitidina. Nenhum dos pacientes teve cistite hemorrágica ou qualquer sinal de intolerância observada após altas doses de ciclofosfamida.

Na sua última publicação sobre transplante de medula óssea utilizando CFA 20 mg/Kg e 5 Gy de irradiação toracoabdominal, GLUCKMAN^{5,53} descreve 49 transplantes, sendo 39 com doador HLA idêntico, dos quais 37 receberam infusão de medula óssea e 2 infusão de sangue de cordão umbilical congelado. A idade variou de 4 a 19 anos (média de 9 anos). A dose de células infundidas variou de 2,3 a 9,8 (média $4,9 \times 10^8$ células por Kg de peso corporal). Ocorreu rejeição em um paciente, doença enxerto contra hospedeiro aguda em 14 (47%), doença enxerto contra hospedeiro crônica em 12 de 16 pacientes avaliáveis (46%). A sobrevida global é de 75%.

Em 10 transplantes realizados com doador não aparentado compatível, apenas 4 sobreviveram; essa baixa sobrevida está relacionada à ocorrência de doença enxerto contra hospedeiro.

Em um dos pacientes, por apresentar citopenia prolongada pós-transplante, fez-se análise citogenética que mostrou a persistência de um clone celular com alterações cromossômicas típicas da AF. Esse achado alertou para estudar-se o quimerismo dos longos sobreviventes. E assim foram analisados três pacientes, apesar da normalização completa das contagens sangüíneas, dois pacientes mostraram quimerismo misto. Deste achado pôde-se postular que um regime de

condicionamento modificado pode não ser suficiente para permitir o estabelecimento de um quimerismo completo em todos os casos.

Os resultados de HOWS *et al.* estão nas tabelas 8 e 9³²⁻³³. Entre 1977 e 1989 foram transplantados 21 pacientes com AF no Hospital Hammersmith. Os primeiros dois transplantados antes de 1980 foram condicionados com altas doses de ciclofosfamida: 50 mg/Kg por 4 vezes. Ambos morreram, um por toxicidade da ciclofosfamida em pele, intestino e bexiga. Desde 1983, 19 pacientes foram transplantados usando baixa dose de ciclofosfamida e irradiação corporal total. A distribuição dos grupos de acordo com as várias características, está na tabela 8. Em dez pacientes foi usado irmão genotipicamente idêntico. Um estudo cuidadoso do doador, tanto clínico, como citogenético e hematológico foi usado para afastar a possibilidade de AF no doador. Em um caso de AF, no doador potencial foi descoberto AF e ambos os irmãos foram subsequêntemente transplantados pelo mesmo doador não familiar. Em nove casos, nenhum irmão HLA idêntico foi identificado. Em cinco casos, pais haploidênticos com *locus* HLA parcialmente compatível no haplotipo *mismatch* foram escolhidos como doadores, e em quatro casos HLA A, B, DR compatível de doador voluntário não familiar foram selecionados do Registro Anthony Nolan. Todos os 19 pacientes foram transplantados usando dose baixa de ciclofosfamida que inclui 5 mg/Kg nos dias -5 até -2 inclusive, MESNA 20 mg/Kg sete vezes ao dia, do dia -5 até -1 inclusive, para prevenir cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida. Uma irradiação corporal total de 6 Gy com proteção orofaríngea foi dada em três frações de 2 Gy, duas no dia -1 e uma no dia zero. A taxa de dose de irradiação foi de 15 cGy/minuto de um acelerador linear. A profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro foi feita com ciclosporina isolada. Em dez casos, a medula óssea foi tratada *ex vivo* para

remover células T, sete desses eram de transplantes feitos com HLA não idêntico e três de transplantes com HLA idênticos.

A sobrevida global em primeiro de janeiro de 1989 era 9/19 (47%), ou 8/19 (42%), se considerarmos a morte de um longo sobrevivente aos 2008 dias de pneumonite intersticial por vírus, com uma média de seguimento dos sobreviventes de 1253 dias, variando de 110 a 1825 dias. Seis dos dez (60%) transplantados com doadores HLA idênticos sobreviveram, comparados com 2/9 (22%) dos pacientes transplantados com doador HLA não idêntico. Todos os longos sobreviventes têm contagem sangüínea normal, com morfologia normal. Um paciente no grupo HLA idêntico morreu no dia +6, e não é avaliável para pega do enxerto. No grupo idêntico: 8/9 (89%) dos pacientes avaliáveis tiveram pega sustentada. Em um paciente falhou o enxerto após um transplante com depleção de células T, um segundo transplante de medula óssea, não manipulada, do mesmo doador, também não obteve sucesso. No grupo HLA não idêntico: 5/9 (55%) tiveram pega sustentada, dois tiveram falha precoce após uma pega inicial e dois não mostraram nenhum sinal de pega do enxerto. Quatro de cinco do total de pacientes avaliáveis com falha do enxerto tinham recebido medula óssea com depleção de células T, um de doador compatível e três de doadores não compatíveis.

Doença enxerto contra hospedeiro aguda significante clinicamente, grau II a IV, ocorreu em seis de oito pacientes (75%) avaliáveis no grupo HLA idêntico, em 3/7 (43%) em pacientes avaliáveis no grupo HLA não idêntico. No grupo HLA idêntico 3/7 dos pacientes (43%) avaliáveis, subseqüentemente, desenvolveram doença enxerto contra hospedeiro crônica, comparado com 2/4 (50%) do grupo não HLA idêntico. Houve duas mortes atribuíveis parcialmente à toxicidade do regime

condicionante. Um de cardiotoxicidade e outro de doença venooclusiva hepática. Cinco mortes foram primariamente devidas à falência do enxerto, quatro dos cinco pacientes que tinham recebido medula óssea com depleção de células T.

TABELA 8 - HOWS ET AL.³³

Detalhes de pacientes e doadores em 19 transplantes em AF

a) Grupo HLA idêntico

Nº Pac	id/sx pac	id/sx doa	SIT CLÍN	T. PREV.	D.C. T
AF 68	8/F	18/F	H	0	+
AF 76	6/M	30/M	H	0	-
AF 84	7/M	10/M	H	>10	-
AF 85	23/M	17/M	T	>10	+
AF 91	8/F	10/F	H*	0	-
AF 95	14/M	32/M	H	>10	+
AF 97	14/M	19/F	T	>10	-
AF 99	11/M	6/F	H	<10	-
AF 112	8/F	15/M	H	<10	-
AF 114	9/F	7/M	H	>10	-

b) Grupo NÃO HLA IDÊNTICO

AF 56	13/M	30/M	H	>10	-
AF 69	10/F	32/F	H	<10	+
AF 72	9/F	34/F	H	>10	+
AF 77	12/M	43/M	H	0	+
AF 80	5/M	31/M	H	<10	+
AF 82	10/M	28/F	T	>10	+
AF 83	6/F	35/F	H	>10	+
AF 86	12/F	45/F	H	<10	+
AF 96	9/M	26/F	H	<10	-

H: hipoplasia de medula óssea; H*: hipoplasia de medula óssea com translocação cromossômica (3q+); T: transformação leucêmica; DCT: depleção de células T do doador. T. PREV.: número de transfusões prévias ao transplante; id/sx pac: idade e sexo do paciente; id/sx doa: idade e sexo do doador; SIT CLÍN: situação clínica.

TABELA 9 - HOWS ET AL.³³

a) Grupo HLA idêntico

Nº pac	NCD E*	PEGA	DECH-A	DECH-C	SOBREV.	C/ÓBIT
AF 68	3.7	SUSTENT	0	0	>1825	
AF 72	5.0	SUSTENT	0	0	>1635	
AF 84	5.0	SUSTENT	II	+	>1253	
AF 85	1.6	NE	NE	NE	° +6	I.CARD
AF 91	9.8	SUSTENT	III	+	>1099	
AF 95	3.9	NÃO PEG	NE	NE	° +44	REJEIÇ
AF 97	3.5	SUSTENT	III	NE	° +50	DVO
AF 99	3.0	SUSTENT	III	0	>785	
AF 112	4.8	SUSTENT	III	+	° +120	MIOC.VI
AF 114	5.4	SUSTENT	III	0	>110	

b) Grupo NÃO HLA idêntico

AF 56	4.0	SUSTENT	III	+	° +2008	PNI.VIR
AF 69	4.1	SUSTENT	II	+	>1775	
AF 72	4.0	SUSTENT	III	NE	° +23	SEP.KEB
AF 77	2.1	SUSTENT	0	0	>1520	
AF 80	11.6	FAL PRC	I	NE	° +90	REJEIÇ
AF 82	4.0	NÃO PEG	NE	NE	° +43	REJEIÇ
AF 83	5.7	FAL PRC	I	NE	° +56	REJEIÇ
AF 86	2.6	SUSTENT	I	0	° +120	PNI.CMV
AF 96	5.5	NÃO PEG	NE	NE	° +30	REJEIÇ

C/ÓBIT: causa do óbito; NCD E*: número de células de medula óssea infundidas $\times 10^8/\text{Kg}$ de peso corporal; I.CARD: insuficiência cardíaca; DVO: doença venocclusiva de fígado; MIOC.VI: miocardite viral; PNI.VIR: pneumonite viral; SEP.KEB: sepsis por *Klebsiella sp*; PNI.CMV: pneumonite intersticial por CMV; NE: não avaliável.

Alguns outros casos da experiência internacional estão copilados na tabela

10³⁴.

TABELA 10 - DADOS DE PACIENTES COM AF TRATADOS COM TMO EM OUTROS CENTROS.

REFER.	Nº	I/S	CONDIC	NCE*	DECHa	DECHc	SOBREV	EVOLUÇÃO
DOOREN	1	10M	CF 200	2.0	SIM		° +40	°/DECH
BARRET	1	14M	CFPATG	6.0	NÃO	NÃO	> 11m	v/b
KERSEY	1	12M	CF 6MP	13.7	SIM		° +35	°/DECH
RAMSAY	1	13M	CF TLI	7.6	SIM		° +20	°/DECH
BORTIN	2	9F	CF 200	4.8	SIM		° +42	°/SHR
		8M	CF 250	4.6	SIM		° +75	°/DECH
HOLL	1	12F	CFPATG	1.5	NÃO	NÃO	> 4.5a	v/b

I/S: idade/sexo; CONDIC: regime de condicionamento; NCE*: número de células infundidas $\times 10^8/\text{Kg}$ de peso corporal; Nº: número de pacientes; CF 200: ciclofosfamida 200 mg/Kg de peso corporal; CFPATG: ciclofosfamida + procarbazona + ATG; CF 6MP: ciclofosfamida + 6-mecaptopurina; TLI: irradiação linfonodal total; °/: causa da morte; SHR: síndrome hepatorenal; v/b: vivo e bem.

Alguns resultados do grupo europeu na tabela 11⁶.

TABELA 11 - RESULTADOS DE TMO EM AF DO GRUPO EUROPEU, PUBLICADOS POR GLUCKMAN; BERGER; DUTREIX⁶

REFERENC	I/Sx	DOAD.	CONDIC.	PEGA	DECHa	SOBREV	EVOLUÇÃO
BARRET	10/F	HLA=U	CF 180	SIM	II	° +96	SpsPSE
BARRET	15/M	HLA=B	CFPATG	SIM	0	> 6a	v/b
BARRET	9/F	HLA=S	CF 200	SIM	IV	° +73	DECH
PRENTICE	5/F	HLA=?	CF 160	SIM	III	> 4a	v/b
DOOREN	12/F	HLA=S	CFPATG	SIM	0	> 7a	v/b
DOOREN	12/F	HLA=S	CFPATG	SIM	IV	° +30	DECH
DOOREN	10/F	HLA=B	CF 200	SIM	IV	° +40	DECH

HLA=: HLA idêntico; U: doador não familiar; B: doador o irmão; S: doador a irmã; CF 180: ciclofosfamida 180 mg/Kg de peso corporal; CFPATG: ciclofosfamida + procarbazona + ATG; spsPSE: sepsis por *Pseudomonas sp*; v/b: vivo e bem.

FRIEDRICH *et al.*³⁵ descreveram transplante em oito pacientes com AF, com idade variando de cinco a 17 anos, todos transplantados com doadores irmãos HLA compatíveis. O regime de condicionamento consistiu de ciclofosfamida 5 mg/Kg/dia por quatro dias, associada com irradiação toracoabdominal de 5 Gy com proteção pulmonar completa. Ocorreu doença enxerto contra hospedeiro em dois casos, sete pacientes sobreviveram, com pega sustentada em seis pacientes que agora têm função medular normal e estável. A profilaxia para doença enxerto contra hospedeiro foi ciclosporina-A, exceto em três casos que receberam medula óssea com depleção de células T, porém, em dois desses últimos casos, houve rejeição de medula óssea e em um houve complicação revertida com sucesso, através de retransplante. Todos os outros mostraram pega pronta e estável das células do doador. A doença enxerto contra hospedeiro, que ocorreu em dois pacientes, necessitou de tratamento imunossupressor prolongado.

SOKAL *et al.*³⁶ transplantaram um paciente de oito anos de idade com doador não aparentado. O paciente desenvolveu uma doença enxerto contra hospedeiro aguda grau III e estava vivo seis meses após o transplante. Ele desenvolveu ainda

anemia hemolítica auto-imune, Coombs + com anticorpos livres anti-Rh e uma síndrome hemofagocítica associada a vírus, esta tratada com sucesso com acyclovir. Seis meses após o transplante, ele tem reconstituição hematológica completa, mas persiste com hemólise auto-imune. ZINTL et al.³⁷ transplantaram um caso de AF que foi a óbito no dia +25 por doença enxerto contra hospedeiro aguda e septicemia.

DI BARTOLOMEU et al.⁵⁵ transplantaram 4 pacientes, com idade entre 7 e 14 anos (média 13) que sobrevivem tendo sido condicionados com o esquema proposto por Gluckman e utilizando methotrexate e ciclosporina como imunoproliferação para doença enxerto contra hospedeiro.

BROXMEYER; GLUCKMAN et al.³⁸ utilizaram, pela primeira vez, sangue de cordão umbilical criopreservado como fonte de células progenitoras. O sangue foi obtido na hora do parto de uma menina notadamente não afetada por AF, avaliada por testes pré-natais e HLA compatível com receptor portador de AF, que fora condicionado com regime modificado de ciclofosfamida em dose baixa e radioterapia. Houve reconstituição hematológica eficaz e pega completa do doador foi evidenciada por citogenética.

O grupo de Seattle publicou inicialmente o resultado de transplante em oito pacientes com AF³⁴⁻³⁹, cujas características principais estão incluídas nas tabelas 12 e 13.

Uma atualização do grupo de Seattle⁴⁰ mostra os resultados de transplante de medula no período compreendido entre março de 1973 e agosto de 1990, em 17 pacientes com AF. Os doadores foram irmãos HLA idênticos em 14 dos pacientes, pais com HLA fenotipicamente idêntico em dois e um pai com um antígeno incompatível. Pacientes sem evidência de transformação leucêmica foram 12 sendo

condicionados com 140-200 mg/Kg de ciclofosfamida, um paciente recebeu globulina antitumoral associada à ciclofosfamida e outro recebeu creme leucocitário. De cinco pacientes com transformação leucêmica, quatro receberam 120 mg/Kg de ciclofosfamida mais 12 Gy de irradiação corporal total fracionada e um paciente recebeu 14 mg/Kg de bussulfan e 100mg/Kg de ciclofosfamida. Todos pacientes tiveram pega do enxerto, contudo, um paciente cujas células do doador mostraram resultados variáveis quando testadas para instabilidade cromossômica requereu mais duas infusões adicionais de medula óssea. A toxicidade associada ao regime de condicionamento incluiu mucosite oral grave (14 pacientes), cistite hemorrágica (11 pacientes) e eritrodermia difusa (três pacientes). Dez pacientes (59%) não tiveram ou tiveram apenas mínima (grau I) doença enxerto contra hospedeiro, e sete pacientes (41%) tiveram doença enxerto contra hospedeiro graus II-IV. Quatro destes sete pacientes tinham recebido apenas MTX para profilaxia de DECH e três tinham recebido MTX e CSP. Quatro de 12 pacientes transplantados sem transformação leucêmica desenvolveram DECH graus II-IV, assim como três de cinco pacientes com transformação. DECH crônica extensa ocorreu em quatro de dez pacientes avaliáveis (40%), sendo que, nove destes dez avaliáveis, foram transplantados por AF sem transformação leucêmica. Sete de 12 pacientes sem transformação leucêmica estão sobrevivendo 1-18 anos (média de cinco anos) após TMO, com uma probabilidade de sobrevivência em cinco anos de 65%. Dois pacientes desenvolveram carcinoma de células escamosas da língua após dez anos de transplante. Um desses pacientes morreu aos 10.3 anos em consequência dessa neoplasia, o outro está livre de doença há mais de 12 anos após o transplante. Um dos cinco pacientes com transformação leucêmica está vivo, oito anos após TMO.

Sumarizando, os resultados de TMO em AF, há dificuldade no encontro de regime ideal de condicionamento que resulte em maior índice de cura com menor toxicidade.

TABELA 12- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM AF, EXPERIÊNCIA DO FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER - SEATTLE⁴⁰ – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AO TMO.

Nº PAC	IDAD/SEXO	SIT CLÍN	DOADOR	CONDICION	CEL.E*
302	6/F	AA	HLA=I	CF200	11.2
317	8/M	AA	HLA=I	CF150	6.7
398	4/F	AA	HLA=I	CF200	6.5
717	12/M	AA	HLA=I	CF200	2.5
821	5/M	AA	HLA=I	CF200+BC	4.2
927	20/F	AA	HLA=I	CF200	5.9
983	14/F	AA	HLA=I	CF200	4.8
1286	9/M	AA	HLA=I	CF200	3.3
1779	12/F	LEUCEMIA	HLA=I	CF120+TBI	2.5
2173	19/F	LEUCEMIA	HLA=I	CF120+TBI	1.3
2855	22/M	LEUCEMIA	HLA=I	CF120+TBI	3.1
3140	5/M	AA	HLA=I	CF180	2.9
3955	8/F	AA	HLA=M	CF200	5.4
4224	6/F	AA	HLA=I	CF140	1.9
4765	14/M	LEUCEMIA	HLA=P	CF120+TBI	4.8
5003	23/M	LEUCEMIA	HLA1Ag<>P	B14+CF100	4.2
5666	8/F	AA	HLA=I	CF140+ATG	5.1

AA: fase de aplasia medular; CEL E*: número de células de medula óssea infundida x 10⁸/Kg de peso corporal; HLA=I: irmão HLA idêntico; M: mãe; P: pai; 1Ag<>: um antígeno incompatível; CF200: ciclofosfamida 200mg/Kg de peso corporal; BC: creme leucocitário; TBI: irradiação corporal total (2Gy x 6); B14: Bussulfan 14 mg/Kg de peso corporal.

TABELA 13- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM AF. EXPERIÊNCIA DO FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER - SEATTLE⁴⁰ - RESULTADOS

Nº PAC	PROFILAX	PEGA	DECH a/c	SOBREVIDA	C/ÓBITO
302	MTX	SIM	I/NÃO	> 18 anos	
317	MTX	SIM	III/NE	+19 d	DECH
398	MTX	SIM	III/NE	+82 d	DECH
717	MTX	SIM	I/SIM	+540 d	HEMORSNC
821	MTX	SIM	III/NE	+56 d	DECH
927	MTX	SIM	I/SIM	+10.4 ^a nos	C.E.CP
983	MTX	SIM	0/NÃO	> 12 anos	
1286	MTX	SIM	III/SIM	> 10 anos	
1779	MTX + CSA	SIM	III/NÃO	> 8 anos	
2173	MTX + CSA	SIM	0/NE	+12 d	INS.REN.
2855	MTX + CSA	SIM	0/NE	+39 d	PNEUM.ID
3140	MTX + CSA	SIM	0/SIM	> 5 anos	
3955	MTX + CSA	SIM	I/NÃO	> 4 anos	
4224	MTX + CSA	SIM	0/NÃO	> 3 anos	
4765	MTX + CSA	SIM	II/NE	+43 d	PN/CAND.
5003	MTX + CSA	SIM	III/NE	+41 d	ASPERGIL
5666	MTX + CSA	SIM	0/NÃO	> 1 ano	

MTX: methotrexate; CSA: ciclosporina; a/c: agudo/crônico; NE: não avaliável; HEMORSNC: hemorragia em sistema nervoso central; C.E.CP: carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço; INS.REN.: insuficiência renal; NEUM.ID: pneumonia idiopática; PN/CAND.: pneumonia por *Candida sp*;

Um informe preliminar do IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry - Registro internacional de transplante de medula óssea), analisando 100 transplantes de medula óssea em AF, feitos em diferentes centros mundiais, com doadores irmãos HLA idênticos informou um índice de 10% de rejeição, 47% de ocorrência de doença enxerto contra hospedeiro aguda, 45% de doença enxerto contra hospedeiro crônica e uma sobrevida em 2 anos de 60%. Os fatores que melhor influenciaram a sobrevida foram: idade entre 0 e 7 anos (sobrevida em 2 anos de 91%); imunossupressão que inclui ciclosporina (sobrevida em 2 anos de

76%); condicionamento utilizando irradiação toracoabdominal ou linfonodal total com ciclofosfamida 15 a 20 mg/Kg (sobrevida de 78% em 2 anos). Ao passo que os pacientes que receberam condicionamento sem radioterapia, mas apenas ciclofosfamida numa dose maior que 100 mg/kg tiveram uma sobrevida livre de doença em 2 anos de 50%. Nessa mesma análise, o grupo do IBMTR compara as incidências de doenças enxerto contra hospedeiro aguda e crônica entre pacientes transplantados por AF e anemia aplástica severa, e conclui que pacientes com AF têm maior incidência de ambas as complicações do que seria esperado para crianças na mesma idade com anemia aplástica.

O Dr. Harris (comunicação pessoal) conseguiu reunir o maior número de casos de transplante para análise, incluindo casos do IBMTR, da França, EUA, Brasil, etc. Numa análise de 278 transplantes de medula óssea para AF, sendo 199 transplantes com doador irmão HLA idêntico, 46 com doador haploidêntico (familiar HLA idêntico, mas não irmão) e 33 doadores não aparentados HLA idênticos. A sobrevida livre de doença em 2 anos para os três grupos foram respectivamente: 62%, 35% e 30%. O subgrupo de melhor sobrevida foi o dos transplantes realizados utilizando-se ciclofosfamida 15 a 25 mg/Kg de peso associada à irradiação toracoabdominal ou linfonodal total e globulina antitimocítica com ciclosporina como principal droga para imunoprofilaxia pós-transplante, nesse grupo de 22 pacientes a sobrevida foi de 90% em 2 anos. Os fatores que melhor favoreceram a sobrevida foram a realização de transplante antes dos 10 anos de idade, antes do desenvolvimento de leucemia e em pacientes que tinham recebido menos de 10 transfusões antes do transplante.

Segundo os resultados da Universidade de Minnesota, Minneapolis, descritos por John E. Wagner na revista *Family Newsletter*, inverno 1997 da *Fanconi Anemia*

Research Foundation, foram transplantados 23 pacientes, utilizando como condicionamento ciclofosfamida 40mg/Kg de peso corporal associada à irradiação corporal total na dose de 400 a 450 cGy em dose única. As fontes de células foram medula óssea ou sangue de cordão. Incluíram-se doadores familiares e não aparentados e a imunoprolifaxia foi com ciclosporina apenas, em alguns pacientes utilizou-se depleção de células T. Houve pega do enxerto em 64% dos pacientes, falha de pega ocorreu em 36%, entre esses um paciente teve regeneração autóloga, um paciente foi retransplantado e está vivo 6 meses após TMO (único paciente com sucesso com retransplante nesta instituição). Os neutrófilos chegaram a 500 entre 9 - 23 dias. DECH grau II ocorreu em 29%, graus III e IV não ocorreram. A sobrevida global foi de 48%. As causas de morte foram: principalmente rejeição ou recidiva da leucemia em 2 de 5 avaliáveis, infecção e falência de órgãos.

Dr Richard Harris descreve na Science Letter, FARF, inverno 1997, número 21, os resultados de 30 pacientes. A sobrevida com regeneração hematológica completa foi de 85%, média de seguimento é de 3 anos. Condicionamento utilizado: ciclofosfamida 5 mg/Kg/dia x 4 associada a ATG 40mg/Kg nos dias -6, -4, -2 e 20mg/Kg nos dias +2, +4, +6, +8, +10 e +12; associado à irradiação toracoabdominal 400 cGy no dia -1. A imunoprolifaxia utilizada foi ciclosporina por um período de 6 meses. Os doadores foram irmãos HLA totalmente idênticos. DECH graus III - IV não ocorreu (*versus* 21% informado pelo FATR - *Fanconi Anemia Transplant Registry*). Rejeição ocorreu em um paciente (*versus* 15% do FATR). Sobrevida global aos 5 anos de 275 pacientes com AF com doador irmão totalmente compatível é de 60%; exclusivamente após 1990 é de 66%. São indicações de Cincinnati para doador alternativo:

1. pacientes sem resposta a andrógeno e/ou citocinas com aumento da necessidade transfusional crônica.
2. clone citogenético persistente, especialmente monossomias de 7 e 3.
3. desenvolvimento de mielodisplasia ou leucemia.

A experiência de Cincinnati com doadores alternativos utilizando condicionamento que constituiu-se de ciclofosfamida 10 mg/Kg/dia x 4 associada à irradiação corporal total 450 cGy e ATG pré e pós-TMO, com metilprednisolona 1 mg/Kg/dia por 33 dias e ciclosporina por um ano. Foi empregada a depleção de células T por elutriação (em sangue de cordão não é feita manipulação). Do número total de 14 pacientes, 48% estão vivos e sem doença e rejeição ocorreu em 4 pacientes. Doadores alternativos em Minnesota: 7 de 8 pacientes estão vivos, rejeição ocorreu em 2 pacientes, 1 foi retransplantado com sucesso, outro está sendo submetido a um segundo TMO. DECH grau III ocorreu em 2 de 8 pacientes.

Resultados do FATR para doadores alternativos: falha de pega em 27%, DECH agudo 47%, sobrevida global 26%.

Resultados para TMO com sangue de cordão umbilical não aparentado nos Estados Unidos: total de 17 pacientes, 10 estão vivos, 3 rejeitaram.

Informação do IFATR: pacientes que recebem andrógenos previamente ao TMO têm menor probabilidade de sobrevida 87% *versus* 61% em 5 anos ($p=0.03$).

Últimos resultados informados pela Dra Gluckman no *Workshop on Research Directions in Fanconi Anemia* do *Fanconi Anemia Research Foundation* - 1997. Desde 1980 foram transplantados no Hospital Saint Louis 45 pacientes condicionados com ciclofosfamida 20 mg/Kg divididos em 4 dias e 5 Gy de irradiação toracoabdominal. A imunoproliferação constituiu-se de ciclosporina apenas;

as células são de sangue de cordão ou irmão HLA idêntico. A sobrevida atuarial livre de doença em 5 anos é de 75.6%. Estudo de quimerismo demonstra pega do enxerto sem células residuais do receptor.

Em 159 pacientes coletados pelo EBMT (Registro europeu de transplante de medula óssea) foi constatada sobrevida atuarial de 68%. A estimativa do desenvolvimento de tumor sólido em 20 anos após transplante é de 42% entre os pacientes com AF. Todos eles sofreram carcinoma escamoso de cabeça e pescoço.

Doadores alternativos: o EBMT analisou alguns transplantes: 36 casos com doador não aparentado HLA idêntico, 11 com doador aparentado com incompatibilidade e 9 com doadores não aparentados e não compatíveis. A fonte das células consistiu de medula óssea em 47 pacientes e sangue de cordão em 9 pacientes, o número médio de células infundidas foi 2.5×10^8 /Kg de peso. O condicionamento constitui-se de ciclofosfamida associada à irradiação corporal total (n=18) ou irradiação toracoabdominal (n=35). A depleção de células T, *ex vivo*, foi utilizada em 10 casos. ATG ou anticorpo monoclonal foi utilizado em 45 pacientes. Pega do enxerto foi observada em 42 casos e 13 pacientes tiveram uma falha secundária de medula óssea, desses, 9 receberam um segundo TMO, atualmente apenas 2 estão vivos. A probabilidade de desenvolver DECH graus II - IV foi de 62%. DECH crônica foi observada em 8/25 pacientes avaliáveis. A sobrevida em 2 anos é de 30%. Fatores associados com melhor prognóstico, em análise univariada, foram: depleção de células T ($p=0,01$), intervalo curto entre diagnóstico e TMO ($p=0,02$), doador não aparentado HLA idêntico *versus* doador não compatível ($p=0,026$), medula óssea *versus* sangue de cordão ($p=0,035$), menor idade ($p=0,048$). Na análise multivariada de Cox, a depleção de células T juntamente com

um curto intervalo entre diagnóstico e TMO permanecem como fatores significativos associados à melhor sobrevida.

No Eurocord 16 pacientes receberam um transplante de sangue de cordão para AF, 8 foram transplantados com doador aparentado, 5 estão vivos e bem.

Na experiência italiana com TMO em AF (*Workshop on Research Directions in Fanconi Anemia* do *Fanconi Anemia Reserch Foundation* - 1997), relatada por C. Dufour e Di Bartolomeu *et al.*, de 1979 até abril de 1997 foram transplantados na Itália 41 pacientes (26 masculinos, 15 femininos) em 10 instituições italianas. A idade mediana do diagnóstico foi de 6,6 anos (1,4 a 14,9). A idade mediana do transplante foi de 9,6 anos (2,5 a 19,11). O intervalo mediano entre diagnóstico e transplante foi de 12 meses (1- 118 meses). No momento de transplante 35 pacientes tinham medula hipoplásica, 6 tinham mielodisplasia. A citogenética de 33/41 pacientes era normal em 30, três tinham monossomia do cromossomo 7 e apenas três pacientes não receberam qualquer tratamento prévio ao transplante. Os 18 pacientes restantes receberam andrógenos (9), esteróides (13), citoquinas (5) em várias combinações. O número mediano de transfusões prévias foi de 3 e 2 unidades de hemáceas e plaquetas respectivamente (1 - 46 e 1 - 37 respectivamente) em 32 pacientes transfundidos. Medianas pré TMO: hemoglobina 8 g/dl (5,4 - 11,2), polimorfonucleares $0,9 \times 10^9 / l$ (0 - 4700), plaquetas $25 \times 10^9 / l$ (2 - 87). A idade mediana dos doadores foi 17 anos (5 - 48). Eram irmãos HLA idênticos 28 e 9 eram doadores não aparentados HLA idênticos, dos quais dois eram sangue de cordão não aparentados. Dois pacientes que tiveram doador aparentado haploidênticos estão excluídos da análise.

Durante o condicionamento, os pacientes com doador irmão compatível receberam ciclofosfamida 100 - 200 MG/Kg (7 pacientes), ciclofosfamida 20 mg/Kg

de peso com irradiação toracoabdominal de 500 - 600 cGy (12 pacientes), ciclofosfamida 20 mg/Kg com irradiação corporal total 500 cGy (9 pacientes). Pacientes com doador não aparentado receberam 40 - 60 mg/Kg com irradiação toracoabdominal de 500 - 600 cGy (7 pacientes) e ciclofosfamida 40 -60 mg/Kg com irradiação corporal total fracionada de 500 - 1200 cGy (4 pacientes). Na imunoprevenção nos transplantes com doador irmão idêntico, foi utilizada a ciclosporina isolada em 19 pacientes, ciclosporina com metotrexate em 8 pacientes, apenas metotrexate em 1 paciente; nos transplantes não aparentados a imunoprevenção consistiu de ciclosporina com metotrexate em 4 pacientes, ciclosporina associada à metotrexate e *Campath* em 3 pacientes, ciclosporina e esteróides em 2 pacientes, ciclosporina e *Campath* em 1 paciente e ciclosporina isolada em 1 paciente.

Pega sustentada com enxerto ocorreu em 85% de todos os pacientes no dia +25 com polimorfonucleares acima de 500/ml. Pega sustentada de plaquetas com contagem acima de 50000/ μ l foi obtida em 85% dos pacientes com doador irmão idêntico em torno do dia +42 e em 60% dos transplantes não aparentados em torno do dia +80 ($p=ns$). Rejeição ocorreu em 2/28 pacientes com doador irmão idêntico(7%) e em 1/11 (11%) de doadores não aparentados. Todos que rejeitaram foram retransplantados com o mesmo doador e apenas 1 está vivo e bem.

DECH agudo grau II ou maior ocorreu em 44% dos pacientes com doador irmão idêntico. Uma tendência para uma menor incidência de DECH foi observada em pacientes recebendo associação de ciclosporina e metotrexate (14%), comparado com 52% nos pacientes recebendo ciclosporina apenas. No grupo dos não aparentados a ocorrência desta forma de DECH foi de 85%. Sepsis e mucosite ocorreram em 41% dos casos, infecção por CMV em 23%, hemorragias em 20%,

VOD em 17%, cistite hemorrágica em 13% e insuficiência renal em 8%. A sobrevida global é de 67% aos 10 anos, com *plateau* sendo atingido em 1 ano. A sobrevida para o grupo com doador irmão idêntico é de 81% aos 5 anos com *plateau* sendo atingido após os 6 meses. Para o grupo não aparentado a sobrevida é de 25% em 4 anos com *plateau* ocorrendo após 1 ano ($p=0,001$). A probabilidade de sobrevida parece ser maior para os pacientes que recebem ciclofosfamida apenas (86%), comparada àqueles que recebem ciclofosfamida com irradiação corporal total (77%). O grupo que recebe irradiação toracoabdominal parece ter uma menor sobrevida do que o grupo que recebe irradiação corporal total. As causas de morte no grupo com doador idêntico foi falência de múltiplos órgãos em 3, DECH agudo em 1 e síndrome do distress respiratório em 1. No grupo não aparentado as causas de morte foram DECH crônico em 2, DECH agudo em 1, falência de múltiplos órgãos em 1, rejeição em 1, hemorragia em 1, VOD em 1. Nenhum tumor secundário ocorreu até o momento.

Stella M. Davies *et al.* (*Workshop on Research Directions in Fanconi Anemia* do *Fanconi Anemia Reserch Foundation* - 1997) analisam transplante não aparentado de vários centros dos Estados Unidos e da Europa num total de 49 pacientes, com idade mediana de 12 anos (2 - 48), sendo que 30 eram do sexo masculino. Nessa análise, encontrou-se entre os pacientes 31 casos em fase aplástica, 12 com mielodisplasia e 6 em franca leucemia mielóide aguda; 34% dos pacientes tinham anormalidade clonal antes do transplante. Quatro pacientes receberam células de sangue de cordão, os restantes de medula óssea. Havia incompatibilidade em um único antígeno HLA em *locus* A, B ou DRB1 em 20 pacientes. A maioria dos pacientes recebeu condicionamento com irradiação corporal total (69%) ou linfóide total (24%) e doses reduzidas de ciclofosfamida (20

ou 40 mg/Kg). Os enxertos foram depletados em células T em 37%, o restante recebeu imunoprofilaxia com ciclosporina e corticóide com ou sem outros (56%), methotrexate com ou sem outro (20%) ou outra combinação de drogas (24%). O tempo médio de seguimento é de 2 anos (0,1 - 9 anos). A pega do enxerto ocorreu em 75% dos pacientes (neutrófilos > 500) aos 42 dias pós-transplante, 22% receberam uma segunda infusão de células devido à falha de pega primária ou secundária. DECH, graus II – IV, ocorreu em 52% dos transplantes não depletados de células T, em 29% dos com depleção de células T ($p=0,12$), em 24% dos pacientes que receberam medula idêntica e em 67% dos com incompatibilidade. ($p=0,02$).

A sobrevida global livre de doença é de 38%. Sobrevida de 43% nos pacientes recebendo medula idêntica e de 32% no pacientes com incompatibilidade. A única variável favorecendo significativamente a sobrevida foi a dose de quimioterapia: pacientes recebendo 40mg/Kg ou mais de ciclofosfamida tiveram uma maior probabilidade de sobrevida do que aqueles recebendo 20 - 30 mg/Kg ($p=0.03$; risco relativo 0.36). A falha do enxerto permanece o maior problema, com melhor sobrevida nos que recebem dose mais alta de quimioterapia.

SOLH *et al.*¹⁸⁴ descrevem sua experiência onde foram transplantados 11 pacientes entre março de 1985 e maio de 1990. Receberam medula óssea de irmãos HLA idênticos 10 pacientes e 1 recebeu medula óssea do pai com 1 antígeno HLA incompatível. O condicionamento foi ciclofosfamida 5 mg/Kg por 4 dias seguido de irradiação corporal total de 600 cGy em 3 dias. Sobrevida: 6/11 com recuperação hematológica, tempo médio de seguimento é de 72 meses (42 - 84 meses). Três pacientes dos 11 condicionados com a combinação acima rejeitaram (2 HLA idênticos, 1 com 1 antígeno incompatível). DECH maior que grau III ocorreu em 5

pacientes. Conclui-se é necessário mudança do regime de condicionamento e imunoprofilaxia pelos altos índices de rejeição e DECH.

MASCHAM *et al.*¹⁸⁵ transplantaram uma menina de 11 anos com anemia refratária com excesso de blastos secundária à AF. Após falha de tratamento com 6-mercaptopurina e prednisolona, ela foi submetida a TMO tendo como doadora seu irmão HLA idêntico. Foi condicionada com bussulfan 8 mg/Kg e ciclofosfamida 40 mg/Kg. O curso pós-transplante foi sem complicações, teve recuperação hematológica rápida e DECH cutâneo discreto. A paciente está viva 17 meses após o TMO e hematologicamente normal.

IKUSHIMA *et al.*¹⁸⁵ transplantaram um menino de 14 anos com anemia refratária com excesso de blastos secundária à AF. Ele recebeu medula óssea de sua irmã HLA idêntica e foi condicionado com ciclofosfamida 100 mg/Kg associada à irradiação corporal total de 6 Gy. Ocorreram estomatite, diarreia e hematúria graves que foram controladas e houve pega do enxerto sustentada. O paciente está vivo 30 meses após o TMO com *Karnofski* de 90%, com desaparecimento da anormalidade cromossômica (47, XY, +i(lq).

DEEG *et al.*¹⁸⁷, num estudo de 700 pacientes com anemia aplástica e AF, concluíram que o diagnóstico de AF é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de neoplasia pós-transplante ($p=0,0002$), uso de azatioprina para o tratamento de DECH crônico ($p= 0.0001$), o emprego de irradiação no condicionamento (ICT ou ITA) ($P=0,0002$), a ocorrência de DECH crônica ($p=0,0099$) e DECH aguda ($p=0,0135$), assim como o sexo masculino ($p=0.0499$).

GLUCHMAN *et al.*¹⁸⁸, através do IBMTR, analisaram 151 pacientes com AF que foram a TMO com doador irmão HLA idêntico e 48 pacientes com doador não aparentado, no período de 1978 a 1994. A probabilidade de sobrevida em 2 anos é

de 66% para o grupo com doador irmão HLA idêntico e 29% para doadores alternativos. Foram fatores associados com melhor sobrevida: idade mais jovem ($p=0,0001$), contagem de plaquetas mais altas pré-transplante ($p=0,04$), uso de globulina antitimocítica ($p=0,005$), uso de dose baixa de ciclofosfamida (15 - 25 mg/Kg) associada à irradiação de campo limitado ($p=0,009$) e uso de ciclosporina para imunoprofilaxia ($p=0,002$).

GUARDIOLA *et al.*¹⁸⁹ fizeram uma análise retrospectiva do EBMT de 67 pacientes transplantados por AF, sendo 31 masculinos e 36 femininos. Desses 40 possuíam HLA não aparentado idêntico, 16 aparentado incompatível e 11 não aparentado incompatível. A idade mediana era de 10 anos (3- 31) e o tempo mediano diagnóstico/transplante foi de 37 meses (7 - 240). Fonte das células: medula óssea em 58 e sangue de cordão em 9. Regime de condicionamento: ICT (22 pacientes) ou ITA (36 pacientes) com ciclofosfamida. Nove pacientes não receberam irradiação. A depleção de células T *ex vivo* foi feita em 12 casos (seleção positiva de células CD34 foi feita em 6 pacientes). Receberam globulina antitimocítica ou anticorpos monoclonais 48 pacientes, durante o período inicial para evitar rejeição ou DECH. A média de seguimento foi de 63 dias (6 dias - 13,3 anos). Foram avaliáveis para pega do enxerto 64 pacientes. Dos 6 pacientes recebendo enxerto com seleção negativa de células T, um não teve pega e 3 rejeitaram; entre os 6 com seleção positiva de CD34, dois não pegaram. Dos 9 pacientes com depleção de células T, 2 desenvolveram DECH agudo grau II. A sobrevida aos 6 meses para o grupo com depleção de células T foi de 80%. Em análise multivariada, os fatores associados à melhor sobrevida foram: irradiação ($p<0,001$), idade ao diagnóstico ($p<0,01$), origem das células tronco, medula óssea ($p=0,018$) e depleção de células T ($P=0,02$).

É importante notificar que nestes vários artigos há pacientes que estão analisados em vários registros e por isso há superposição de dados.

3 OBJETIVOS

Definir um regime de condicionamento que seja bem tolerado com baixa toxicidade, que permita uma pega sustentada do enxerto e recuperação hematológica completa apenas escalonando-se doses decrescentes da ciclofosfamida isoladamente, até o encontro da dose ideal em pacientes com doador aparentado, HLA totalmente idêntico e que estejam em fase aplástica.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Na unidade de transplante de medula óssea do HC da UFPR, ocorreu transplante de medula óssea em 62 pacientes portadores de AF no período de novembro de 1983 a dezembro de 1997.

A tabela 14, a seguir, demonstra a distribuição total de pacientes transplantados por AF.

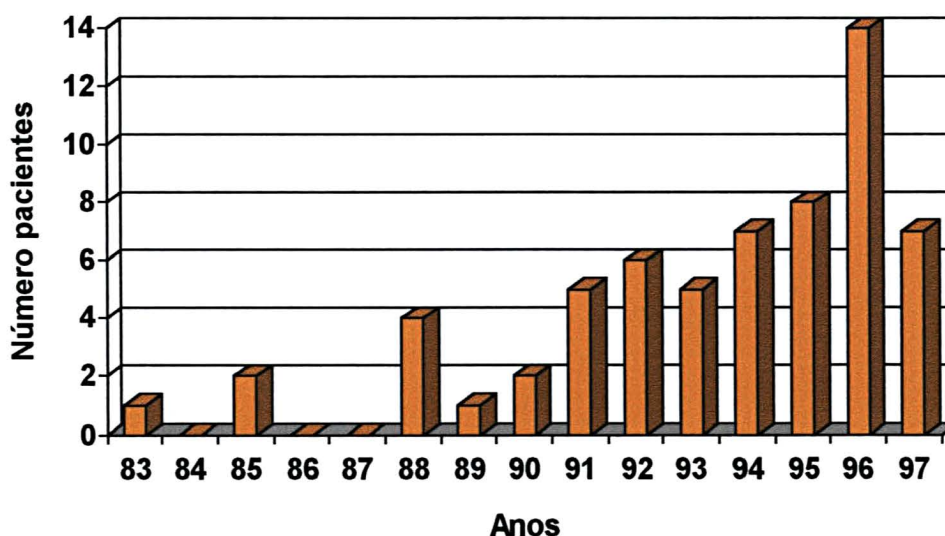
A idade mediana dos pacientes é de 9 anos (3 - 34 anos), sendo 33 do sexo masculino e 29 do sexo feminino. Estavam em fase aplásica 59 pacientes e 3 em transformação leucêmica. O número mediano de transfusões prévias ao transplante é de 8 unidades de hemoderivados (0 - 400 unidades); o tempo mediano entre o diagnóstico e o transplante é de 17 meses (1 - 156 meses).

TABELA 14 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Período	11/83 - 12/97
Número de pacientes	62
Idade – anos – Mediana (mín.-máx.)	09 (03 - 34)
Sexo M/F	33/29
Fase da doença	
Aplásica	59
Leucemia	03
Transf. Prévias –unidades	
Mediana (mín.-máx.)	08 (0 - 400)
Duração da doença - meses – Mediana (mín.-máx) (= Intervalo Dx – TMO)	17 (01 - 156)

Dx: data do diagnóstico;

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES POR ANO



O diagnóstico de AF foi fundamentado em estudo citogenético com agentes clastogênicos: cisplatina ou diepoxibutano. Todos os doadores foram estudados citogeneticamente para afastar o diagnóstico da AF no doador.

O transplante foi alogênico aparentado em 56 pacientes e não aparentado em 6 pacientes.

A fonte das células tronco pluripotentes foi medula óssea em 55 transplantes aparentados e em 6 transplantes não aparentados, 1 paciente recebeu células tronco de sangue de cordão umbilical. Quanto à compatibilidade: o transplante foi aparentado totalmente idêntico em 56 pacientes; 1 antígeno incompatível em 2 transplantes (em um o doador foi o irmão e em outro a mãe); e 2 antígenos incompatíveis em 2 transplantes aparentados (em um o doador foi a mãe outro o pai). Dos transplantes não aparentados 4 foram com compatibilidade total e em 2 pacientes com 1 antígeno incompatível. A tabela 15 mostra as principais características do doador.

TABELA 15 - CARACTERÍSTICAS DO DOADOR

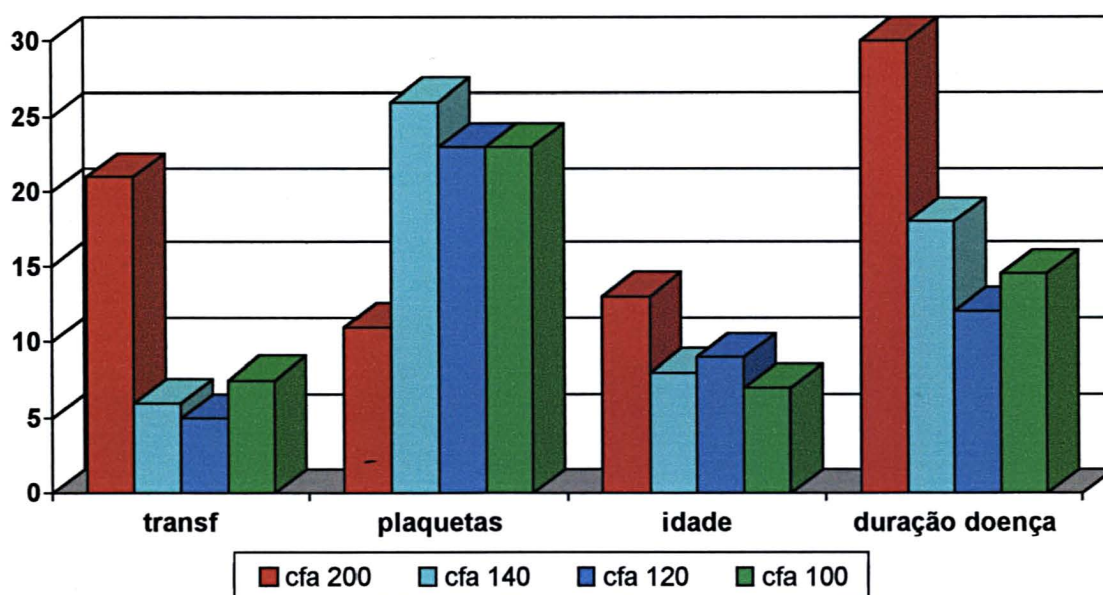
	Aparentado	Não aparentado
Número de pacientes	56	06
Origem das células:		
Medula óssea	55	06
Sangue de cordão	01	
HLA (incompatível)		
0	52	04
1	02 (irmão, mãe)	02
2	02 (mãe, pai)	

Para estudo desta tese, foram analisados apenas os transplantes aparentados com doador totalmente idêntico (na maioria irmãos, apenas no grupo de 140 mg houve 2 doadores não irmãos: um foi o pai, outro a mãe), cujos pacientes estavam em fase aplástica, nenhum com leucemia ou mielodisplasia. As doses utilizadas de ciclofosfamida (dividas em 4 dias) foram 200 mg/Kg em 10 pacientes, 140 mg/Kg em 13 pacientes (8 pacientes receberam ATG além da ciclofosfamida na dose de 90 mg/Kg dividido em 3 dias ou timoglobulina ou linfoglobulina em doses equivalentes, 5 pacientes não receberam ATG), 120 mg/Kg em 7 pacientes e 100 mg/Kg em 17 pacientes. Encontram-se descritos na Tabela 16, a distribuição da idade, o número de transfusões prévias ao transplante, o intervalo entre diagnóstico e transplante, juntamente com o número de granulócitos e plaquetas prévios ao transplante.

TABELA 16 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COM DIFERENTES DOSES DE CFA

Ciclofosfamida (mg/Kg)				
	200	140	120	100
N. de pacientes	10	13	7	16
Doadores	Irmão	Irmão/Pais	Irmão	Irmão
	mediana (mín-máx)			
Idade (anos)	13 (4- 32)	8 (3- 30)	9 (5-19)	7 (4- 21)
Transf. Prévias (unidades)	21 (2-151)	6 (0-200)	5 (0-72)	7,5 (0-50)
Duração da Doença (meses)	30 (1-84)	18 (6-48)	12 (7-25)	14,5 (4-156)
Granulócitos/ μ L	487 (136-1634)	868 (124-2310)	429 (84-1140)	941 (240-2475)
Plaquetas/ μ L	11 (5-36)	26 (3-90)	23 (0-67)	23 (14-62)

FIGURA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS - COM DIFERENTES DOSES CFA



As alterações físicas dos 46 pacientes estão distribuídos na tabela 17.

TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS -MÁS-FORMAÇÕES- ESTUDO CITOGENÉTICO

Num.pac.	Sexo	Idade	C baseline	C breaks	Anormalidades
3483	M	10	33	42	C,ST
14888	F	8	15	NP	B,S,ST
15388	F	8	30	80	B,S,ST
16988	F	14	POL4YP	NP	B,C,S,ST
17088	M	14	11	NP	B,K,S,ST
19589	M	4	5	70	B,K,S,ST
21290	F	12	60	100	B,S
28491	M	15			B,S,ST
31491	M	19	20	10	B,S,ST
32791	M	32	15	60	E
25290	F	4	30	55	C,S,ST
29291	M	30	10	100	S,ST
30391	F	6	NP	70	K
34292	F	20	20	55	C,S,ST
35292	F	10	5	30	B,S,ST
37892	M	12	45	32	E
39592	F	8	4	36	B,E,ST
40192	F	10	25	40	E,S,ST
41593	F	13	45	75	ST
45393	M	4	25	45	C,HP,K,S
46893	M	6	10	55	B,C,K,S,ST
71496	M	3			ANORM. ORELHA E A PALPEB, HIPERLACITUDE BIF
73997	M	6			B,C,S,ST, ORELHA MAL FORMADA, MICROFALMIA, RIM ÚNICO E PÉLVICO, FENDA PALPEBRAL PEQUENA
48794	M	8	25	40	B,C,K,S,ST
49794	F	5	5	35	S,ST
51394	F	6	33	100	ESOPH,K,ST
52894	F	9	0	5	B,C,S,ST
54894	M	11	10	55	B,C,S,ST
54994	M	19	5	45	B,C,S,ST
56694	M	10	5	50	E,C,S,ST
60395	M	7	10	20	B,K,S,ST
62595	M	13	10	90	B,E,K,S,ST
64095	M	4	10	60	B,E,ST, RA
65395	F	14	0	10	E,MIG,S,ST
66896	M	7	DEB 0,72	DEBIND 5,8	B,E,S,ST
67696	F	21	0	50	E,S,ST
67896	M	6	18/25CEL	107/25CEL	CT,ES,ST
68496	M	10	0	60	B,E,K,S,ST
70196	M	17	DEB 0,2	DEBIND 0,6	DC,K,E,S
70396	F	9		DEBIND 11,0	B,S,ST
71996	M	6			AUSENTES
73696	F	7			C,S,ST F, E
74697	M	6			B,C,S,ST
77397	F	6			B,S,ST,F BAIXO PESO, MICROSTOMIA
79697	M	7			S, ST, F
81797	F	8			C, S, ST, FENDA PALP PEQUENA,

ST: baixa estatura; S: manchas café com leite; C: consanguinidade; H: má-formação cardíaca; B: alterações do polegar ou outra má-formação esquelética; K: má-formação ou ectopia renal; E: alteração ocular ou microftalmia; HP: hipotireoidismo; Esophast: estenose esfágica congênita; CT: criptorquia; MIG: micrognatia; DC: dioxerose. F: fascies típica de AF; RA: agenesia de rádio.

A tabela 18 compara algumas características dos 4 grupos de pacientes. A imunoprevenção utilizada foi associação de ciclosporina (3 mg/Kg/dia endovenoso ou 12mg/Kg peso via oral quando o paciente deglute, desde o dia -1 do condicionamento até 6 a 12 meses após o transplante, se na ausência de DECH) e metotrexato (15 mg/m² dia +1 e 10 mg/m² dia +3, +6 e +11 quando tolerado, sendo suspenso nos casos de ocorrência de mucosite grave). A tabela 18 demonstra o tipo de imunoprevenção utilizada em todos os transplantados de acordo com a época do transplante.

TABELA 18 - CONDICIONAMENTO - HLA IDÊNTICO APARENTADO

CONDICIONAMENTO	IMUNOPREVENÇÃO	PERÍODO	N. PACIENTES
CFA 200	MTX	1983	01
	MTX + CSA	1988-1991	09
CFA 140+ATG	MTX + CSA	1990-1992	08
CFA 140	MTX + CSA	1993-1996	05
CFA 120	MTX + CSA	1994-1995	07
CFA 100	MTX + CSA	1995-1997	16

CSA: ciclosporina; MTX: metotrexato

Todos recebem antibióticos profiláticos: norfloxacina desde a admissão até a recuperação dos neutrófilos; sulfametoxazol-trimetoprim desde a admissão até o dia -2 e após o dia +50 até +150; aciclovir do dia -1 até o dia +30, fluconazol durante o período de internação.

5 RESULTADOS

Na tabela 19 estão demonstrados o número de doses de methotrexate utilizado em cada grupo, cuja variação deve-se à toxicidade, à ocorrência por grupo de doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica e à sobrevida global.

Não houve nenhum caso de rejeição em nenhum dos 4 grupos. Nota-se uma diminuição progressiva da DECH tanto aguda quanto crônica e uma melhora progressiva na sobrevida. As curvas de sobrevida de acordo com o método de Kaplan e Meier, assim como a sobrevida global dos 46 pacientes deste estudo, estão demonstradas nas figuras 3 e 4 abaixo. O valor de p foi calculado pelo método *LOGRANK TEST*.

TABELA 19- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESULTADOS COM DIFERENTES DOSES DE CFA

	Ciclofosfamida (mg/Kg)			
	200	140	120	100
N. de pacientes	10	13	7	16
	Mediana (min-máx)			
Idade (anos)	13 (4-32)	8 (3-30)	9 (5-19)	7 (4- 21)
Transf. Prévias (unidades)	21 (2-151)	6 (0-200)	5 (0-72)	7,5 (0-50)
Duração da doença (meses)	30 (1-84)	18 (6-48)	12 (7-25)	14,5 (4-156)
N. doses de MTX	0,6 (0-3)	0,8 (0-4)	3 (0- 4)	3 (2-4)
DECH A %	40	50	17	13
DECH C %	83	36	17	7
Sobrevida %	50	69	57	88
Duração: meses-Mediana (variação)	102(74-116)	63 (11-78)	43 (40-47)	19(1,5-32)

A tabela 20 compara os fatores significativos para a sobrevida: idade, sexo do doador, transfusões prévias, duração da doença, número de leucócitos e plaquetas prévios ao TMO, onde são significativos apenas o número prévio de transfusões e a duração da doença, em uma análise univariada.

TABELA 20 – FATORES SIGNIFICATIVOS PARA A SOBREVIVÊNCIA – HLA APARENTADO IDÊNTICO - CFA 100-200

	VIVO	MORTO	VALOR DE p
Idade – Mediana (min-máx)	07 (3-32)	11 (4-30)	0.4258
Sexo			
Doador F	16	9	0.4896
Doador M	16	5	
Transf. Prévias – unidades	06 (0-151)	17,5 (1-200)	0.1520
Duração da doença – meses	12 (3-84)	31,5 (1-156)	0.0001
Plaquetas pré TMO	23 (5-90)	24 (3-67)	0.2087
Neutrófilos pré TMO	822 (124-2475)	562 (84-2310)	0.4706

FIGURA 3 - SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DOS 46 PACIENTES COM AF DE ACORDO COM O MÉTODO DE KAPLAN E MEIER.

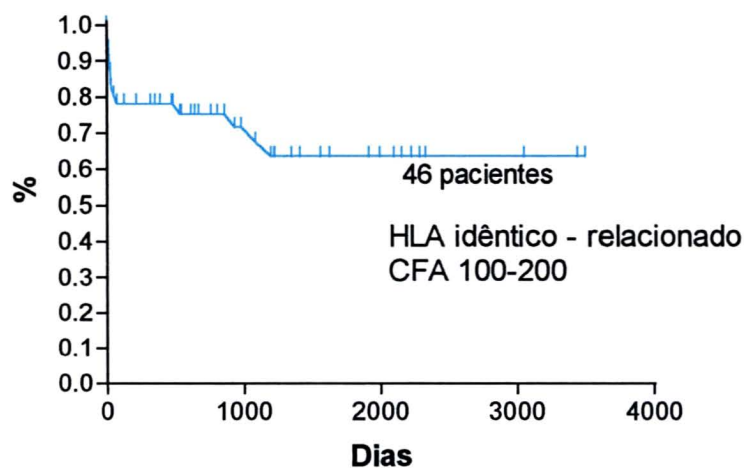
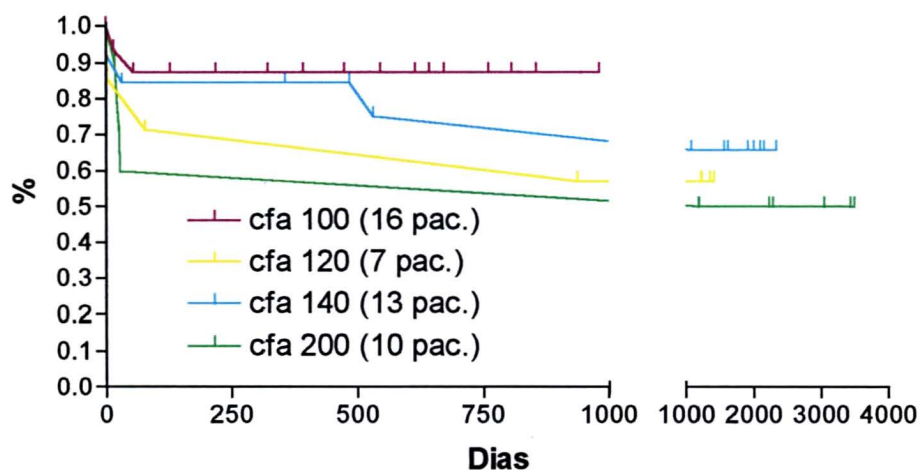


FIGURA 4 - SOBREVIVÊNCIA DE ACORDO COM A DOSE DE CICLOFOSFAMIDA, SEGUNDO O MÉTODO DE KAPLAN E MEIER.



Toxicidade: a tabela 21 compara as principais toxicidades nos 4 grupos, onde se nota a diminuição progressiva de cistite hemorrágica e doença venooclusiva hepática, porém persiste um índice alto de mucosite grave.

TABELA 21 - COMPLICAÇÕES

Dose de CFA (n.º de pacientes)	CFA 200-10	CFA 140-13	CFA 120-7	CFA 100-16
Mucosite II-IV	9 (90%)	12 (92%)	5 (71%)	15 (94%)
Cistite Hemorrágica	3 (30%)	1 (8%)	2 (29%)	0
VOD	3(30%)	1 (8%)	0	0
Sepsis	6 (60%)	4 (31%)	2 (29%)	1 (7%)
Pneum. Int.	1 (10%)	1 (8%)	1 (14%)	1 (7%)
Pancreatite	0	1 (8%)	0	0
DECH-A	4/10 (40%)	6/12 (50%)	1/6 (17%)	2/16 (13%)
DECH-C	6/6 (100%)	4/11 (36%)	1/6 (17%)	1/15 (7%)
Rejeição	0	0	0	0
Hemorragia SNC	0	1 (8%)	1 (14%)	0
Outras				
HAS	1 (10%)	4 (31%)	2 (29%)	3 (19%)
Broncoinfecção	-	-	1 (14%)	-
Bronquiolite Obliterante	1 (10%)	1 (8%)	-	-
Insuf. Renal	2 (20%)	-	-	-
Insuf. Cardíaca	1 (10%)	-	-	-

VOD: doença venooclusiva hepática; DECH: doença enxerto contra hospedeiro; A: aguda; C: crônica; Pneum. Int: pneumonite intersticial; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

A tabela 22 demonstra a sobrevida e a mortalidade dentro dos primeiros 50 dias pós-TMO, onde também se nota uma diminuição progressiva na mortalidade precoce.

TABELA 22- ÓBITO PRECOCE

CFA		VIVOS % n.º de p.	ÓBITO PRECO- CE - <50DIAS % n.º de p.		CAUSAS DE ÓBITO
200		50 (5)	40 (4)		Sepsis: 2p Toxicid: 2p
140	Com ATG (8p)	62.5 (5)	25 (2)	15% (total)	PI/RSV: 1p Hemorr.SNC: 1p
	Sem ATG(5p)	80 (4)	0		
120		57 (4)	14 (1)		Hemorr.SNC: 1p
100		87.5 (14)	6,25 (1)		Sepsis: 1p

ATG: globulina antitimocítica; p: pacientes, SNC: sistema nervoso central, PI/RSV: pneumonite intersticial por vírus sincicial respiratório

A tabela 23 mostra complicações a longo prazo nos 4 grupos de pacientes onde observamos a ocorrência de uma neoplasia epitelial e duas estenoses de esôfago relacionadas à toxicidade da quimioterapia em grupos que receberam 140 e 200 mg/Kg de ciclofosfamida.

TABELA 23 - COMPLICAÇÕES TARDIAS

UPN	CONDICIONAMENTO	SOBREVIDA (ANOS)	EVENTO	ALTA
25290 35282	CFA 140 + ATG	3 5,7	DECH C - SEPSIS ESTENOSE ESOFÁGICA	ÓBITO VIVO
41593	CFA 140	1,5	DECH C- BRONQUIOLITE	ÓBITO
28491	CFA 200	3,5	DECH C - BRONQ. PNEUM FÚNGICA	ÓBITO
48794	CFA 120	2,5	ATELECTASIA DE PULMÃO HEMOPTISE	ÓBITO
31491	CFA 200	6,5	ESTENOSE ESOFÁGICA - CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÍNGUA - HEMIGLOSSECTOMIA	VIVO

A principal causa de óbito antes dos 100 dias está na tabela 24.

TABELA 24 - ÓBITO ANTES DOS 100 DIAS

UPN	CFA (mg)	IDADE (anos)	D. DOENÇA (meses)	TRANSF. (U)	VOD	DIA E CAUSA DO ÓBITO	REJ.
3483	200	10	36	16	SEVERO	17-SEPSIS	S
16988	200	14	84	38	-	18-SEPSIS	S
17088	200	14	84	75	EXT	26-REJ.	S
21290	200	12	24	58	-	22-PANCREATITE	N
29291	140+ATG	30	18	73	-	32-PI P/RSV	N
40192	140+	10	48	203	-	1-SANGRAMENTO SNC	-
52894	120	09	07	81	-	2-SANGRAMENTO SNC	-
56694	120	10	12	72	-	76-MIOCARDITE/ ADENOVÍRUS	S
67696	100	21	156	62	-	BRONCOPN (DIABETE)	N
70396	100	09	35	52	-	ENTERITE NECROTIZANTE	S

UPN: Número único do paciente, D. DOENÇA: duração da doença, TRANSF: número de transfusões prévias ao transplante, VOD: doença venooclusiva hepática, REJ.: rejeição

Nota-se, na tabela acima, o predomínio de infecção como causa de óbito que pode estar relacionada à toxicidade do regime de condicionamento e predominando nos grupos de doses mais altas, seguido de sangramento por refratariedade à plaquetas nos pacientes politransfundidos e rejeição.

Todos os pacientes sobreviventes estão com recuperação hematológica completa. A tabela 25 abaixo demonstra o tempo para recuperação hematológica em dias.

TABELA 25 – TEMPO PARA RECUPERAÇÃO HEMATOLÓGICA

	CFA 200	CFA 140	CFA 120	CFA 100
Neut >500	0-31 (13)	0-19 (15)	0-22(16)	0-28(16)
Neut > 1000	0-48(17)	0-25(18)	0-26(19)	0-33(19)
Plaq > 25000	0-62(17)	0-27(15)	0-25(20)	0-27(21)
Tempo de Internação	22-43(29)	0-86(27)	8-43(29)	21-62(26)
% Pega	8/10 (80%)	12/13 (92%)	6/7 (86%)	15/16 (94%)
% não Pega	2/10 (20%)	1/13 (8%)	1/7 (14%)	1/16 (7%)

Obs: tempo em dias; mediana entre parênteses; Neut: número de neutrófilos; Plaq: número de plaquetas. Nesta tabela estão incluídos pacientes não avaliáveis para pega do enxerto

A tabela acima demonstra que não há diferença significativa no tempo para regeneração medular nos diversos grupos, nem diferença com relação ao tempo de internação. Um paciente do grupo de 100mg foi a óbito no dia +15, não tendo tempo para ser avaliado para pega do enxerto, não sendo por isso considerado avaliável para análise no grupo de rejeição. Não há regeneração autóloga em AF, assim a recuperação hematológica implica em hematopoiese a partir de células do doador.

Quimerismo: todos os pacientes sobreviventes estão com pega sustentada do enxerto. Quanto aos grupos sangüíneos e o estudo com VNTR estão na tabela 26 abaixo. Detalhes sobre as causas de óbito de todos os pacientes e o desempenho atual dos pacientes encontram-se detalhados em tabelas do apêndice.

TABELA 26 - ESTUDO QUIMERISMO

	CFA 200	CFA 140	CFA 120	CFA 100
SEM ESTUDO (ÓBITO < 100 D)	4	2	2	2
MUDANÇA TIPAGEM SANGUÍNEA	0	2	2	7
VNTR > 60% DOADOR	1	2	0	6
CITOGENÉTICA DOADOR	4	2	1	1
SEM ESTUDO	1	5	2	0

D: dias.

Esta tabela demonstra definitivamente a pega do enxerto nos pacientes de 100mg.

6 DISCUSSÃO

O TMO na AF tem características peculiares pela sua hipersensibilidade aos agentes alquilantes, que provocaram várias mudanças estratégicas em regimes de condicionamento, profilaxia e suporte.

Ao compararmos a nossa experiência uni-institucional com outras, a análise estatística não se aplica, devido ao pequeno número de casos. Os resultados universais de TMO, em anemia aplástica não Fanconi têm melhorado, assim como têm melhorado os resultados em AF. Uma sobrevida longa em AAS de até 90% tem sido obtida em diferentes centros³¹⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³ e até resultados surpreendentes de quase 95% foram alcançados em nossa própria instituição, em determinados grupos de pacientes⁵². Essa melhora se deve a vários avanços como: melhor conhecimento da fisiopatologia da doença; melhor indicação; a melhora das técnicas de tratamento de suporte e transfusional; os novos regimes de condicionamento e os novos agentes imunossupressores tal como a ciclosporina-A.

Portanto, o diagnóstico preciso da doença é mandatório, pois AF é bastante diferente das outras anemias aplásticas, mesmo das constitucionais.

O diagnóstico preciso torna-se crítico quando a história familiar é negativa ou más-formações não são observadas. Particularmente para TMO, é mandatório testar todas as anemias aplásticas, não só para quebras cromossômicas espontâneas, mas também para o aumento de quebras após incubação com drogas apropriadas. Na série de GLUCKMAN *et al.*⁵⁰, com 183 casos transplantados por anemia aplástica grave, o diagnóstico de AF era geralmente fácil, no entanto, erros foram cometidos em dois casos. Um paciente desenvolveu anemia aplástica grave

com idade de dez anos, não tinha más-formações sugestivas de AF e nem história familiar.

Vários estudos citogenéticos foram realizados, alguns eram normais e um mostrou 4% de quebras cromossômicas com um aumento para 16% após incubação com mostarda nitrogenada. Essa anormalidade foi interpretada como insuficiente para confirmar o diagnóstico de AF. O paciente foi transplantado com idade de 16 anos, condicionado com ciclofosfamida 150 mg/kg e irradiação de 6 Gy toracoabdominal. Logo após TMO, desenvolveu cistite hemorrágica, hemorragia gastrointestinal e *rash* de pele - todos sintomas similares àqueles vistos nos cinco pacientes iniciais transplantados. Após alta dose de ciclofosfamida, morreu no dia 40, de edema pulmonar agudo. Posteriormente foi classificado como tendo AF.

O outro paciente foi diagnosticado, aos três meses de idade, como tendo anemia de Blackfan-Diamond. Ele tinha várias más-formações, incluindo microftalmia e anormalidade do esqueleto e polegar, além de más-formações cardíacas similares às observadas na AF. Com dois anos de idade, em adição à anemia, desenvolveu agranulocitose com infecções graves repetidas, a sua contagem plaquetária permaneceu normal. Repetidas análises cromossômicas foram discordantes. Uma mostrou aumento nas quebras cromossômicas nos linfócitos de sangue periférico e duas análises foram normais, sem aumento da sensibilidade a agentes alquilantes. Um estudo da medula óssea mostrou um aumento nas quebras cromossômicas, o teste da pele para radiosensibilidade foi normal. Ele foi condicionado como AF. Teve boa pega, mas seis meses após o transplante rejeitou o enxerto com um reaparecimento de eritroblastopenia e agranulocitose.

A prevenção da AF pode ser feita por diagnóstico pré-natal se houver história familiar positiva. A chance de encontrar um doador em AF é um pouco maior que o habitual, por causa da frequência de consangüinidade nas famílias dos pacientes. Para aqueles que não têm doador familiar HLA idêntico, há estudos em progresso para o uso de doadores compatíveis não familiares ou para o uso de doadores familiares parcialmente compatíveis, a exemplo da série que comentaremos a seguir.

HOWS *et al.*³²⁻³³ descreveram experiência de dez anos, sendo que 19/21 pacientes receberam um regime de condicionamento utilizando baixa dose de ciclofosfamida e radioterapia, baseado no protocolo de Gluckman. Nenhuma correlação foi encontrada entre a radiosensibilidade testada pré-transplante e a toxicidade clinicamente observada do regime de radiação administrado para o transplante de medula óssea. Na série de Hows, somente uma morte ocorreu de cardiotoxicidade em 19 pacientes recebendo regime de baixa dose. Uma morte adicional por doença venooclusiva hepática foi associada à toxicidade do regime de condicionamento.

A sobrevida global de nossos pacientes pode ser considerada idêntica a dos outros centros e situada entre os melhores resultados internacionais. Nós observamos a mesma toxicidade grave com ciclofosfamida em altas doses, porém isto não influenciou negativamente a sobrevida se compararmos com os grupos que usam ciclofosfamida em doses baixas associadas à radioterapia. Embora as análises do IBMTR e de Harris apontam outras tendências, a nossa expressiva experiência institucional - a segunda maior a nível internacional - não comprova os fatos negativos e demonstra, claramente, que esse modelo de condicionamento por nós utilizado deve ser continuado e aperfeiçoado.

O grupo de SEATTLE⁴⁰ descreveu, inicialmente, TMO em oito pacientes com AF, usando dose padrão de ciclofosfamida: 200 mg/Kg, sem a irradiação, sendo que 4 de 8 pacientes sobreviviam na época da publicação. Essa experiência inicial sugeria que uma toxicidade decorrente das altas doses de ciclofosfamida não era inevitável, podendo depender da severidade subjacente do defeito de reparação do DNA que varia em diferentes famílias afetadas pela AF. Atualmente, com um total de 17 pacientes transplantados por AF, eles confirmam toxicidade de moderada a grave em pacientes que foram condicionados com regimes convencionais associando ciclofosfamida e irradiação corporal total, bussulfan e ciclofosfamida ou ciclofosfamida somente. Esses resultados devem ser comparados ao regime de condicionamento modificado, que inclui ou não uma dose bem mais baixa de ciclofosfamida. Auerbach demonstrou que as células de Fanconi não eram mais sensíveis do que as células normais à quebra cromossômica induzida por procarbazina. Assim, idealizou um condicionamento com 12.5 mg/Kg/dia administrada em três doses no decorrer de seis dias, alternando com três doses de ATGAM 15 mg/Kg/dia e seguida por uma radiação corporal total de baixa dose (7 Gy). Tal regime foi usado em 3 pacientes com boa tolerância, apresentando mucosite leve. Desses 3 pacientes, 2 estão vivos, mas o seguimento era curto na época da publicação dos resultados. Um paciente morreu precocemente de hemorragia cerebral. Subseqüentemente, com a diminuição da dose ou com a omissão da ciclofosfamida do regime condicionante, os resultados melhoraram passando de 38% para 70% de sobrevida longa.

Os resultados obtidos por Gluckman com o regime modificado de condicionamento não variam, marcadamente, em relação àqueles observados em pacientes transplantados por outras causas de anemia aplástica. GLUCKMAN *et*

a/.⁵⁰ somaram atualmente um total de 39 pacientes transplantados para AF, tendo 75% deles uma sobrevida longa, todos condicionados com ciclofosfamida 20 mg/Kg de peso corporal (dose total), associada à irradiação toracoabdominal 5 Gy, não encontrando influência do sexo do doador na incidência da DECH e na sobrevida. Nos casos analisados há uma incidência de 47% de DECH agudo, 46% de DECH crônico e apenas 2,5% de rejeição.

Também no grupo de Hows nenhum problema tóxico infrequente foi encontrado com o regime usado de ciclofosfamida em baixa dose. A sobrevida global no grupo de baixa dose de ciclofosfamida é de 9/19 (47%), com 6/10 (60%) dos pacientes transplantados com doador HLA idêntico, mas somente 2/9 (22%) sobrevivendo aos transplantes com doador HLA não idêntico. Ambos sobreviventes do grupo HLA não idênticos, têm um doador HLA fenotipicamente idêntico. Um é familiar, o outro não, ambos eram minimamente transfundidos e em boas condições físicas na época do transplante. Todos os sobreviventes têm sangue periférico normal, quimerismo doador/receptor não tem sido testado em longos sobreviventes, contudo, a recorrência da AF parece improvável na presença de contagem sangüínea normal. O padrão de crescimento pós-TMO tem sido muito variável, mas todos os pacientes, segundo Hows, têm apresentado algum crescimento.

O grupo de Seattle, com 17 pacientes transplantados, mostra sem surpreender, que a evolução pós-transplante é marcadamente superior em pacientes sem transformação leucêmica. Quatro de 5 pacientes transplantados em transformação leucêmica morreram precocemente: dias +12, +39, +41 e +43 pós-TMO. As causas de morte foram: insuficiência renal, pneumonite intersticial idiopática, pneumonia por *Candida* e aspergilose.

Os pacientes morreram sem evidência periférica ou em medula óssea de leucemia. O material da medula óssea do paciente que morreu no dia +12 não era avaliável.

Inicialmente, tivemos uma incidência esperada de DECH aguda se comparada com a experiência universal⁴⁴⁻⁴⁵, mas relativamente baixa de DECH crônica, esta última explicável talvez pelo pequeno número de casos avaliáveis. As maiores incidências de doença enxerto contra hospedeiro, tanto aguda quanto crônica, devem certamente estar relacionadas à baixa capacidade de regeneração celular inerente aos defeitos celulares de reparação de DNA, onde as lesões celulares e teciduais tornam-se de lenta recuperação e com tendência à perpetuação.

No grupo com doadores HLA não idêntico, descrito por Hows, entre os dois sobreviventes de longo tempo, um teve doença enxerto contra hospedeiro crônica, que está em fase de resolução.

Tivemos apenas dois casos de rejeição. No grupo de Hows 7 entre 9 pacientes transplantados com doadores não idênticos tiveram a medula óssea do doador depletada por células T com Campath 1-M, um anticorpo anti células T. O uso de depleção de células T pode ser facilmente responsável pela alta incidência de falha de pega do enxerto no grupo HLA não idêntico⁴⁶. Pega do enxerto após transplante HLA idêntico foi satisfatório, com somente uma falha nos casos avaliáveis. A falha ocorreu após infusão de uma medula óssea com depleção de células T. Por causa da sensibilidade da AF a drogas citotóxicas, é difícil modificar os protocolos imunossupressores para aumentar a pega do enxerto em transplantes com depleção de células T. O uso de globulina antilinfocítica ou anticorpos monoclonais anti-T no período pré-transplante e precocemente pós-TMO (ou

imediatamente após TMO) deve ser considerado. No grupo de Seattle, exceto por um paciente, independente da intensidade do regime condicionante, todos tiveram pega sustentada. O fato interessante é que o doador do único paciente que rejeitou apresentava uma variável instabilidade cromossômica, o que enfatiza a questão acerca do diagnóstico de AF no doador.

A eficácia de baixas doses de ciclofosfamida em manter uma pega sustentada, pode ser explicada pela alta sensibilidade dos linfócitos de AF a agentes alquilantes, mesmo fenômeno que talvez esteja presente na própria célula leucêmica e que pode explicar a remissão prolongada pós-transplante em que se encontra nossa paciente transplantada em franca leucemia mielóide aguda.

No entanto, pode-se claramente observar uma marcante heterogeneidade nos regimes de condicionamento, que é uma consequência de dois motivos principais: um melhor conhecimento das características da doença ao longo dos anos, em resposta aos regimes condicionantes, e segundo, pelo desconhecimento, da melhor técnica, o que leva à constante modificação nos planos de tratamento, na busca do ideal.

Apesar do número de sobreviventes apresentados nesses relatos ser pequeno, sugere-se que pacientes recebendo um número mínimo de transfusões pré-transplante e pacientes transplantados em fase hipoplástica, sobrevivem mais freqüentemente do que os pacientes multiplamente transfundidos e do que aqueles transplantados já em transformação leucêmica. É razoável recomendar TMO para AF em pacientes com doadores clinicamente normais, sendo irmãos e HLA idênticos, ou parentes consangüíneos compatíveis fenotipicamente, na fase de hipoplasia, antes das transfusões regulares tornarem-se necessárias. Baixas doses de andrógenos: oximetolona 0.5 a 1 mg/Kg é associada à melhora temporária na

função de medula óssea, na maioria dos pacientes com AF. Essa terapia previne a necessidade de transfusões, enquanto o transplante está sendo planejado, o que na maioria dos casos pode ser um procedimento eletivo, quando for mais apropriado para a família do paciente. Porém, deve ser lembrado que o uso de andrógenos traz resultados negativos na sobrevida. Também a experiência descrita com fatores de crescimento pode trazer benefício semelhante. A experiência de Hows indica que heterozigotos para AF, incluindo os pais, são doadores possíveis. Deve ser considerada, precocemente, no início da doença, a procura de um doador não aparentado, no caso de pacientes sem um doador disponível na família. É possível, freqüentemente, manter o paciente independente de transfusões com baixas doses de andrógenos ou fatores de crescimento enquanto um doador não aparentado esteja sendo procurado. Contudo, os resultados de TMO com doador alternativo têm sido pouco expressivos e devem ser melhorados antes que esse tipo de transplante seja genericamente recomendado para o tratamento de AF. O insucesso no transplante de medula óssea para AF com doador não aparentado deve-se à doença enxerto contra hospedeiro e rejeição⁴⁸. Apesar dos resultados serem pobres esta é a única alternativa capaz de recuperar a hematopoiese⁴⁹.

Não há diferença significativa da sobrevida actuarial entre transplantes com doador não aparentado e familiar incompatível⁴⁹. Contudo, ambos os grupos sobrevivem menos que pacientes transplantados com doadores HLA idênticos. Desaconselha-se o uso de doador familiar com incompatibilidade total, devido à alta incidência de complicações relacionadas ao transplante⁴⁹. A sobrevida com doadores fenotipicamente idênticos, sendo consangüíneos ou não consangüíneos é superior à sobrevida dos pacientes transplantados com incompatibilidade de um ou mais antígenos. O número de pacientes é pequeno para análise multivariada ou

mesmo para análise de outros fatores que possam afetar a sobrevida. Nos transplantes incompatíveis, familiares ou não, a depleção de células T traz um alto índice de falhas fatais de pega do enxerto. Nos transplantes incompatíveis sem depleção de células T registra-se uma alta incidência de DECH fatal⁴⁹.

Os maus resultados para transplante em pacientes com transformação leucêmica alerta os hematologistas para um encaminhamento precoce dos pacientes para TMO. O aparecimento de tumor maligno em dois pacientes, mais de dez anos após transplante é de interesse. Desde que pacientes com AF têm, por si só, alto risco para desenvolver neoplasia maligna, é impossível discernir se o desenvolvimento de tumor foi um evento "endógeno" ou relacionado com o procedimento do transplante, que também pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasia secundária.

Outra pequena série de pacientes transplantados por AF, que merece ser observada, foi relatada por outros grandes centros³⁴⁻⁴⁷. Os transplantes eram, predominantemente, de doadores irmãos HLA idênticos.

Nós não temos experiência expressiva com Fanconi em transformação leucêmica ou transplante de doadores não compatíveis ou não aparentados. Porém, nosso principal objetivo foi cumprido: demonstrar a curabilidade desta doença, até há pouco incurável e fatal, ao nos defrontarmos com o desafio de aperfeiçoar técnicas de transplante que sobrepujem a toxicidade e reduzam a incidência de doença enxerto contra hospedeiro, e que ao mesmo tempo, também evitem a transformação leucêmica ou segunda neoplasia, inerentes à própria evolução natural da anemia de Fanconi. Assim temos que, regularmente, levar em consideração os constantes avanços nas técnicas de transplante e sempre

considerarmos sua aplicabilidade na AF, que esperamos ser uma doença facilmente curável nos próximos anos.

Na tabela 27 abaixo resumimos os resultados mais expressivos da literatura que utilizam doses baixas de ciclofosfamida associada à radioterapia para comparação com os nossos próprios resultados:

TABELA - 27 – RESULTADOS DAS MAIORES EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

Autor	Gluckman	IBMTR	Harris I	Harris II	EBMT	Hows	Wagner	Zanis
N.º pac.	39	101	199	30	159	10	23	16
Sobrevida	75%	66%	62%	85%	68%	60%	48%	88%
DECH A	47%	47%				75%	29%	13%
DECH C	46%	45%				43%		7%
Rejeição	2.5%	10%		3,3%			36%	0

N.º pac.: número de pacientes, DECH: doença enxerto contra hospedeiro

OBS: No grupo Harris I, há sobreposição de pacientes, pois nessa análise o mesmo inclui pacientes do IBMTR, EBMT e da Dra Gluckaman.

Temos resultados de sobrevida global progressivamente melhores e se não superiores, ao menos comparáveis aos da experiência internacional com regime de condicionamento que inclui radioterapia. Temos também diminuição progressiva da incidência de DECH tanto aguda quanto crônica, talvez devido ao possível uso de maior número de doses de methorexate pela menor toxicidade do regime, apesar de a incidência de mucosite grave ainda ser alta. Tivemos redução do número de óbitos precoces e estudo de quimerismo comprovando pega sustentada do enxerto, com recuperação hematológica completa e praticamente ausência de rejeição utilizando-se doses baixas de ciclofosfamida.

Devemos incluir estudos de biologia molecular nos próximos pacientes para que de acordo com os grupos de DNA de complementação ou mutagênico possamos extratificá-los melhor de acordo com a tendência a uma menor ou maior

toxicidade e assim adaptar o regime de condicionamento de maneira mais apropriada e dirigida para cada grupo em particular.

Devemos também estender este estudo para grupos com mielodisplasia ou com transformação leucêmica, pois são pacientes de difícil manejo e alta sensibilidade à quimioterapia.

7 CONCLUSÃO

Com a redução progressiva das doses de ciclofosfamida obtivemos:

1. Melhora objetiva na sobrevida.
2. Diminuição considerável da toxicidade global.
3. Ausência de rejeição, apenas uma paciente não avaliável por ir a óbito no dia +15. Portanto, houve diminuição do percentual de rejeição no grupo de 100mg.
4. O quimerismo completo foi demonstrado em todos os casos estudados.
5. Regeneração hematológica completa e persistente.

Os achados acima nos encaminham para continuar a redução da dose de ciclofosfamida para encontrar a dose menos tóxica e capaz de levar a um quimerismo completo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 FANCONI, G. Familiare infantile periziosaartige anaemie (perizioses Blutbild and Konstitution). *Z Kinderheilk*, 117:257 -268, 1927.
- 2 PASQUINI, R. ; RIBEIRO, R. C.; MENDONÇA, C. M. C. *et al.* Heterogeneidade Clínica e Biológica da AF. In: XII CONGRESSO NACIONAL DO COLÉGIO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA. (1989: Fortaleza). Anais, 1989.
- 3 NAEGELI, O. 1931. Blutkrankheiten and blutdiagnostic, 5 Aufl. Berlin apud BEARD *et al.* Fanconi's anaemia - Quarterly Journal of Medicine, 166:403-422, april, 1973.
- 4 AUERBACH, A.D.; WEINER, M.A.; WARBURTON, D. *et al.* Acute myeloid leukemia as the first hematological manifestation of Fanconi's anemia. Am. J. Hematol., 12:289-300, 1982.
- 5 GLUCKMAN E. Bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. In: Aplastic Anemia and Other Bone Marrow Failure Syndromes. New York: Shahidi NT(ed.). Springer-Verlag,
- 6 ____; BERGER, R.; DUTREIX, J. Bone Marrow Transplantation for Fanconi Anemia. Seminars in Hematology, 21(1) january, 1984.
- 7 GORDON-SMITH, E.C.; RUTHERFORD, T.R. Fanconi Anemia: Constitucional Aplastic Anemia. Seminars in Hematology, 28 (2):104-112, april, 1991.
- 8 ALTER, B.P. Constitucional Aplastic Anemia. Aplastic Anemia and Other Bone Marrow Failure Syndromes. Shahidi,N.T.(ed.). Springer-Verlag: 38-50, New York, 1990.
- 9 LI, F. P.; ALTER, B.P.; NATHAN, D.G. The mortality of acquired aplastic anemia in children. Blood, 40:153-162, 1972.
- 10 CAMITTA, B.M.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Aplastic anemia(second of two parts). Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. New Engl. J. Med., 306:712-718, 1982.
- 11 WINDASS, B.; VOWELS, M.R.; HUGHES, D.O.; WHITE, L. Aplastic anaemia in childhood: prognosis and approach to therapy. Med. J. Aust., 146(1):15-9, Jan. 5, 1987.
- 12 FUKUOKA, K. ; NISHIKAWA, K.; MIZUMOTO, Y. *et al.* Fanconi's anemia with squamous cell carcinoma - a case report and a review of literature. Rinsho Ketsueki, 30(11):1992-6, nov., 1989.

- 13 AUERBACH, A. D.; ROGATKO, A.; SCHROEDER-KURT, T.M. International Fanconi Anemia Registry: Relation of Clinical Symptoms to Diepoxybutane Sensitivity. Blood, 73:391-396, 1989.
- 14 AUERBACH, A. D. Cytogenetics in Constitutional Aplastic anemia. Aplastic Anemia and Other Bone Marrow Failure Syndromes. Shahidi NT(ed.), Springer-Verlag, :51-62, New York, 1990.
- 15 LI, F. P.; POTTER, N.U. Classical Fanconi anemia in a family with hypoplastic anemia. J. Pediatr, 92:943-944, 1978.
- 16 SCHROEDER, T.; ANSCHUTZ, F.; KNOPP. Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik, 1:194, 1964.
- 17 SCHULER, D.; KISS, A.; FABIAN, F. Chromosomal peculiarities and "in vitro" examinations in Fanconi's anaemia. Humangenetik, 7:314-322, 1969.
- 18 BERGER, R.; BERNHEIM, A.; GLUCKMAN, E. *et al.* "in vitro" effect of cyclophosphamide metabolites of Fanconi anaemia patients. Br. J. Haematol., 45:557-564, 1980.
- 19 AUERBACH, A. D.; ADLER, B.; O'REILLY, R. J.; *et al.* Effects of procarbazine and cyclophosphamide on chromosome breakage in Fanconi anaemia cells - relevance to bone marrow transplantation. Cancer Genet Cytogenet, 9:25-36, 1983.
- 20 KEABLE, H. *et al.* DNA fingerprinting to study long term chimerism in bone marrow transplantation (BMT) recipients for severe aplastic anemia (SAA). Exp. Hematol., 15:535, 1987.
- 21 HIGURASHI, M.; CONEN, P.E. In vitro chromosomal radiosensitivity in Fanconi's anaemia. Blood, 38:336-342, 1971.
- 22 GLUCKMAN E.; DEVERGIE, A.; DUTREIX, J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia, application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation?. Br. J. Haematol., 54:431-440, 1983.
- 23 DUTREIX, J.; WAMBERSIE, A.; BOUNIK, C. Cellular recovery in human skin reactions. Application to dose fraction number overall time relationship in radiotherapy. Eur. J. Cancer, 9:59-167, 1973.
- 24 VELLENGA, E.; WOLF, J.T.; HALIE, M.R. Recombinant erythropoietin failed to correct anemia in Fanconi syndrome (letter). Leukemia, 3(12):858, Dec, 1989.

- 25 SHAHAM, M.; ADLER, B. Chromosome breakage in Fanconi's anemia and normal cells following in vitro and in vivo cocultivation. Cancer Genet Cytogenet, 23(4):315-20, Dec., 1986.
- 26 DIGWEED, M.; SPERLING, K. Identification of a Hela mRNA fraction which can correct the DNA-repair defect in Fanconi anaemia fibroblasts. Mutat Res., 218(3):171-7, Nov., 1989.
- 27 RUMIANTSEV, A.G. *et al.* Rol'svobodnykh radikalov kisloroda v patogeneze anemii Fankoni. (The role of free oxygen radicals in the pathogenesis of Fanconi's anemia.) Ter Arkh, 61(7):32- 6, 1989.
- 28 AUERBACH, A.D.; ADLER, B.; CHAGANTI, R.S.K. Prenatal and post natal and carrier detection of Fanconi anemia by cytogenetic method. Pediatrics, 67:128-135, 1981.
- 29 ____; ROGATKO, A.; SCHROEDER-KURTH, T.M. International Fanconi anemia registry: Relation of clinical symptoms to diepoxy-butane sensitivity. Blood, 73:391, 1989.
- 30 GLUCKMAN E.; DEVERGIE, A.; SCHAUM, G.; *et al.* Bone marrow transplantation in Fanconi's anaemia. Br. J. Haematol., 45: 557-564, 1980.
- 31 ____; DEVERGIE, A.; BENBUNAM, M. *et al.* Bone Marrow Transplantation in severe aplastic anaemia using cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation. In: Aplastic Anaemia: Stem Cell Biology and Advances in Treatment. New York: Liss, 1984. p. 325- 333.
- 32 HOWS, J.; DURRANT, S.; SWIRKEY, D. *et al.* Fanconi's anaemia treated by allogenic marrow transplantation. Exp. Hematol., 15:566, 1987.
- 33 ____; CHAPPLE, M.; MARSH, J.C.W. *et al.* Bone Marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-1989. Bone Marrow Transplantation, 4:629-634, 1989a.
- 34 DEEG, H.J.; SOCIE, G.; HENRY-AMAR, M. *et al.* Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi Anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood, 87(1) 386-92, 1996.
- 35 FRIEDRICH, W.; EBELL, W.; BLOTTERS-SAWATZKI, R. *et al.* Die Behandlung der Fanconi Anemie durch Knochenmark transplantation (treatment of Fanconi anemia by bone marrow transplantation). Monatsschr Kinderheilkd, 135 (5): 253-8, May, 1987.

- 36 SOKAL, E. *et al.* Bone marrow transplantation from an unrelated donor for Fanconi's anaemia: two unusual complications. Bone Marrow Transplant, 2(1):99-102, Jun., 1987.
- 37 ZINTL, F.; HERMAN, J.; FUCHS, D. *et al.* Status of allogenic bone marrow transplantation in childhood in the GDR. Folia Haematol. (Leipz), 116(3-4):389-96, 1989.
- 38 BROXMEYER, H.E.; GLUCKMAN, E.; AUERBACH, A. *et al.* Human umbilical cord blood: a clinical useful source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Int. J. Cell Cloning, 1(8):76-89 discussion 89-91 Jan., 1990.
- 39 GLUCKSBERG, H. .; STORB, R.; FEFER, A. *et al.* Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of bone marrow from HLA matched sibling donors. Transplantation, 18:245-304, 1974.
- 40 FLOWERS, M.E.D.; DONEY, K.C.; STORB, R. *et al.* Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. Bone Marrow Transplantation, 9(3):167-173, 1992.
- 41 HOWS, J.; HARRIS, R.; PALMER, S. *et al.* Immunosuppression with ciclosporin A in allogenic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Preliminary results. Br. J. Haematol., 48:227-236, 1981.
- 42 STORB, R.; DONEY, K. C.; THOMAS, E. D. *et al.* Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anaemia patients. Blood, 59:236-246, 1982.
- 43 RAMSAY, N. K. C.; KIM, T. H.; McGLAVE, P.B. *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia using the conditioning regimen of Cyclophosphamide and total lymphoid irradiation. Exp. Hematol, 10:139-142, 1983.
- 44 McGLAVE, P.B.; HAAKE, R.; MILLER, W.; *et al.* Therapy of sever aplastic anemia in young adultsand children with allogenic bone marrow transplantation. Blood, 70:1331-1337, 1987.
- 45 SANDERS, J. E.; WHITEHEAD, J.; STORB, R. *et al.* Bone marrow transplantation: experience for children with aplastic anemia. Pediatrics, 77:179-186, 1986.
- 46 APPERLEY, J.F.; JONES, L.; HALE, G. *et al.* Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia: T cell depletion with Campath-1

- reduces the incidence of graft versus host disease but may increase the risk of leukaemia relapse. Bone Marrow Transplant, 1:53-66, 1986.
- 47 GLUCKMAN, E. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia. Baillieres Clin. Haematol, 1:153-161, 1989.
 - 48 HOWS, J. Unrelated donor bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia and Fanconi's anaemia. Bone Marrow Transplantation, 4:126-8, Dec., 1989b.
 - 49 HOWS, J.; YIN, J.L.; MARSH, J. *et al.* Histoincompatible Unrelated Volunteer Donors Compared With HLA Nonidentical Family Donors in Marrow Transplantation for Aplastic Anemia and Leukemia. Blood, 68(6):1322-1328, Dec., 1986.
 - 50 GLUCKMAN, E.; ESPEROU, H.; DEVERGIE, A. Pediatric bone marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia. Nouv. Rev.Fr. Hematol, 31(2):111-4, 1989.
 - 51 RIBEIRO, R.C. SILVA, P.H.; MAGDALENA, N.; PASQUINI, R.; CAT, I. Fanconi's anemia: identifying affected patients and heterozygotes by cisplatin's effect on chromosomal instability. Blood, 74(7):102a/382, Dec., 1989.
 - 52 PASQUINI, R. Transplante de medula óssea em anemia aplástica. Estudo em 108 casos. Curitiba, 1991. Tese de concurso para professor titular de clínica médica. Setor de Ciências da Saúde, UFPR.
 - 53 GLUCKMAN, E. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. Stem Cells, 11 (suppl 2) 180-183, 1993.
 - 54 ALTER, P.A. Fanconi anemia and its variability. British Journal of Hematology, n.85, 9-14, 1993.
 - 55 DI BARTOLOMEO, P.; DI GIROLANO; OLIOSO, P. *et al.* Alogenic bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. Bone marrow transplantation, 10(1): 53-6, Jul 1992.
 - 56 ALTER B.P.; YOUNG, N.S. The bone marrow failure syndromes. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. (eds): Hematology of Infancy and Childhood. 4. ed. Philadelphia: PA Saunders, Vol. I, 1993. p 216.
 - 57 _____. Fanconi's anaemia and its variability. Br J Haematol, 85:9, 1993.
 - 58 AUERBACH, A.D.; ROGATKO, A.; SCHROEDER-KURTH, T.M. International Fanconi Anemia Registry (IFAR): First report. In: SCHROEDER-KURTH, T.M.;

- AUERBACH, A.D.; OBE, G. Fanconi anemia, Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects. Heidelberg, Springer-Verlag:3-17, 1989.
- 59 LIU, J. *et al.* Fanconi anemia and novel strategies for therapy. Blood, 84:3995, 1994.
 - 60 GIAMPIETRO, P.F.; ADLER-BRECHER, B.; VERLANDER, P.C. *et al.* The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia. A report from the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics, 91:1116, 1993.
 - 61 _____. *et al.* Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: Na International Fanconi Registry study. Am J Med Genet, 68:58, 1997.
 - 62 YOUNG, N. S. ; ALTER, B.P. Clinical features of Fanconi's anemia, in Young NS, Alter BP (eds): Aplastic Anemia, Acquired and Inherited. Philadelphia, PA, Saunders, 1994.
 - 63 DOS SANTOS, C.C.; GAVISH, H.; BUCHWALD, M. Fanconi anemia revisited: Old ideas and new advances. Stem Cells, 12:142, 1994.
 - 64 AUERBACH, A. D. Fanconi anemia. Dermatol Clin, 13:41, 1995.
 - 65 ALTER B.P.; KNOBLOCK, M.E.; WEINBERG, R.S. Erythropoiesis in Fanconi's anemia. Blood, 78:602, 1991.
 - 66 BUTTURINI, A.; GALE, R.P.; VERLANDER, P.C. *et al.* Hematologic abnormalities in Fanconi anemia. Na International Fanconi Anemia Registry study. Blood, 84:1650, 1994.
 - 67 SWIFT, M.; ZIMMERMAN, D.; McDONOUGH, E. R. Squamous cell carcinomas in Fanconi's anemia. JAMA, 216:325, 1971.
 - 68 SOMERS, G.R. *et al.* Squamous cell carcinoma of the tongue in a child with Fanconi anemia: A case report and review of the literature. Pediatr Pathol Lab Med, 15:597, 1995.
 - 69 NARA, N. *et al.* Two siblings with Fanconi's anemia developing squamous cell carcinomas. Rinsho Ketsunki, 21:1944, 1980.
 - 70 ALTER B.P. Fanconi's anemia and malignancies. Am J Hematol, 53:99, 1996.
 - 71 HOJO, E.T. *et al.* Spontaneous chromosomal aberrations in Fanconi anaemia, ataxia telangiectasia fibroblast and Bloom's syndrome lymphoblastoid cell lines as detected by conventional cytogenetic analysis and fluorescence in situ hybridisation (FISH) technique (published erratum appears in Mutat Res 334:268, 1995). Mutat Res, 334:59, 1995.

- 72 MEYN, M.S. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. Science, 260:1327, 1993.
- 73 AUERBACH, A. D. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxy-butane (DEB) test. Exp Hematol, 21:731, 1993.
- 74 DOKAL, I.; CHASE, A.; MORGAN, N.V. *et al*. Positive diepoxy-butane test in only one of two brothers found to be compound heterozygotes for Fanconi's anaemia complementation group C mutations. Br J Haematol, 93:813, 1996.
- 75 SHIPLEY, J. *et al*. Mitomycin C-induced chromosome damage in fetal blood cultures and prenatal diagnosis of Fanconi's anaemia. Prenat Diagn, 4:217, 1984.
- 76 AUERBACH, A.D.; ALTER, B.P. Prenatal and postnatal diagnosis of aplastic anemia. In: ALTER, B.P. (ed): Methods in Hematology: Perinatal Hematology. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone , p. 225, 1989.
- 77 _____; WEINER, M.A., WARBURTON, K., YEBOA, L.L., BROXMEYER, H.E. Acute myeloid leukemia as the first hematologic manifestation of Fanconi anemia. Am J Hematol, 12:289, 1982.
- 78 GUINAN, E.C.; LOPEZ, K.D.; HUHN, R. D. *et al*. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. J Pediatr, 124:144, 1994.
- 79 RACKOFF, W.R.; ORAZI, A.; ROBINSON, C, A. *et al*. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) to patients with Fanconi anemia: A pilot study. Blood, 88:1588, 1996.
- 80 KOHLI-KUMAR, M.; MORRIS, C.; DELAAT, C. *et al*. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. Blood, 84:2050, 1994.
- 81 DAVIES, S.M.; KHAN, S.; WAGNER, J.E. *et al*. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant, 17:43, 1996.
- 82 BROXMEYER, H.E.; DOUGLAS, G.W.; HANGOC, G. *et al*. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA, 86:3828, 1989.
- 83 _____; KURTZBERG, J.; GLUCKMAN, E. *et al*. Umbilical cord blood hematopoietic stem repopulating cells in human clinical transplantation. Blood, 17:313, 1991.

- 84 KURTZBERG, J. Umbilical cord blood: A novel alternative source of hematopoietic stem cells for bone marrow transplantation (editorial). J Hematother, 5:95, 1996.
- 85 _____.;LAUGHLIN, M.; GRAHAM, M. L. *et al*. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. N Engl J Med, 335:57, 1996.
- 86 WAGNER, J.E. *et al*. Successful transplantation of HLA-matched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host-disease. Blood, 88:795, 1996.
- 87 AUERBACH, A.D.; ALLEN, R.G. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. Cancer Genet Cytogenet, 51:1, 1991.
- 88 MAAREK, O.; JONVEAUX, P.; LE CONIAT, M. *et al*. Fanconi anemia and bone marrow clonal chromosome abnormalities. Leukemia, 10:1700, 1996.
- 89 STIVRINS, T.J. *et al*. Transformation of Fanconi's anemia to acute nonlymphocytic leukemia associate with emergence of monosomy 7. Blood, 64:173, 1984.
- 90 VENKATRAJ, V.S.; GAIDANO, G.; AUERBACH, A. D. Clonality studies and N-ras and p53 mutation analysis of hematopoietic cells in Fanconi anemia. Leukemia, 8:1354, 1994.
- 91 FRIEDBERG E: Cockayne syndrome - A primary defect in DNA repair, transcription, both, or neither. Bioessays, 18:731, 1996.
- 92 _____. Relationships between DNA repair and transcription. Annu Ver Biochem, 65:15, 1996.
- 93 ESHLEMAN, J.; MARKOWITZ, S. Mismatch repair defects in human carcinogenesis. Hum Mol Genet, 5:1489, 1996.
- 94 LEGERSKI, R.; PETERSON, C. Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. Nature, 359:70, 1992.
- 95 VAN VUUREN, A. J. *et al*. Evidence for a repair enzyme complex involving ERCC1 and complementing activities of ERCC4, ERCC11 and xeroderma pigmentosum group. F. EMBO J, 12:3693, 1993
- 96 SAVITSKY, K.; BAR-SHIRA, A.; GILAD, S. *et al*. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science, 268:1749, 1995.
- 97 KASTAN MB, *et al*. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. Cell, 71:587, 1992

- 98 HAWLEY, R.S.; FRIEND, S, H. Strange bedfellows in even stranger places: The role of ATM in meiotic cells, lymphocytes, tumors, and its functional links to p53. Genes Dev, 10:2383, 1996.
- 99 KEEGAN, K.S.; HOLTZMAN, D. A.; PLUG, A. W. *et al.* The Atr and Atm protein kinases associate with different sites along meiotically pairing chromosomes. Genes Dev, 10:2423, 1996.
- 100 ELLIS, N.A.; GRODEN, J.; YE, T.-Z. *et al.* The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell, 83:655, 1995.
- 101 _____; LENNON, D.J.; PROYTCHIEVA, M. *et al.* Somatic intragenic recombination within the mutated locus BLM can correct the high sister-chromatid exchange phenotype of Bloom syndrome cells. Am J Hum Genet, 57:1019, 1995.
- 102 SCHROEDER, T.; ANSCHUTZ, F.; KNOFF, A. Spontane Chromosome-naberrationen bei familiärer Panmyelopathie. Humangenetik, 1:194-196, 1964.
- 103 GERMAN, J.; PUGLATTI, C. Chromosomal breakage in diploid cell lines from Bloom's syndrome and Fanconi's anemia. Ann Genet, 9:143, 1996.
- 104 KAISER, T.N.; LOJEWSKI, A.; DOUGHERTY, C. *et al.* Flow cytometric characterization of the response of Fanconi's anemia cells to mitomycin C treatment. Cytometry, 2:291, 1982.
- 105 KORKINA, L.G.; SAMOCHATOVA, E. V.; MASCHAN, A. A. *et al.* Release of active oxygen radicals by leukocytes of Fanconi anemia patients. J Leukoc Biol, 52:357, 1992.
- 106 KUBBIES, M.; SCHINDLER, D.; HOEHN, H. *et al.* Endogenous blockage and delay of the chromosome cycle despite normal recruitment and growth phase explain poor proliferation and frequent edomitosis in Fanconi anemia cells. Am J Hum Genet, 37:1022, 1985.
- 107 SCHINDLER, D.; HOEHN, H. Fanconi anemia mutation causes cellular susceptibility to ambient oxygen. Am J Hum Genet, 43:429, 1988.
- 108 GILLE, J.J.P.; WORTEBBOER, H.M.; HOENJE, H. Antioxidant status of Fanconi anemia fibroblasts. Hum Genet, 77:28, 1987.
- 109 BIGELOW, S.B.; RARY, J.M.; BENDER, M.A. G2 chromosomal radiosensitivity in Fanconi's anaemia. Mutat Res, 63:189, 1979.

- 110 ROSSELLI, F.; SANCEAU, J.; WIETZERBIN, J.; MOUSTACCHI E. Abnormal lymphokine production: A novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. Hum Genet, 89: 42, 1992.
- 111 TAKEUCHI, T.; MORIMOTO, K. Increased formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA damage, in lymphoblasts from Fanconi's anemia patients due to possible catalase deficiency. Carcinogen, 14: 1115, 1993.
- 112 FUJIWARA, Y; TATSUMI, M; SASAKI, M.S. Cross-link repair in human cells and its possible defect in Fanconi's anaemia cells. Biochim Biophys Acta, 113:635, 1977.
- 113 PAPADOUPOULO, D. *et al.* Hypomutability in Fanconi anemia cells is associated with increased deletion frequency at the HPRT locus. Proc Natl Acad Sci USA, 87:8383, 1990.
- 114 WILLINGATE-THEUNE, J. *et al.* Ultrastructure of Fanconi anemia fibroblasts. J Cell Sci, 93:651, 1989.
- 115 KUPFER, G.M. ; D'ANDREA. The effect of the Fanconi anemia polypeptide. FANCC, upon p53 induction and G2 checkpoint regulation. Blood, 88:1019, 1996.
- 116 ROSSELLI, F. *et al.* p53-dependent pathway of radio-induced apoptosis is altered in Fanconi anemia. Oncogene, 10:9, 1995.
- 117 DANESHBOLD-SKIBBA, G.; MARTIN, J.; SHAHIDI, N.T. Myeloid and erythroid colony growth in non-anaemic patients with Fanconi's anaemia. Br J Haematol, 44:33, 1980.
- 118 WHITNEY, M. A.; ROYLE, G.; LOW, M.J. *et al.* Germ cell defects and hematopoietic hypersensitivity to gamma-interferon in mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia C gene. Blood, 88:49, 1996.
- 119 WANG, J.; YOUSSEF, H.; LO TEM FOE, J. R. *et al.* Overexpression of the Fanconi anemia group C gene (FANCC) protects hematopoietic progenitors from FAZ-mediated apoptosis. Blood, 88: 548 a, 1996 (abstr.suppl 1).
- 120 CUMMING, R.C.; LIU, J.M.; YOUSSEF, H.; BUCHWALD M: Suppression of apoptosis in hematopoietic factor-dependent progenitor cell lines by expression of the FANCC gene. Blood, 88:4558, 1996.
- 121 SEGAL, G. *et al.* Repression of Fanconi anemia gene (FACC) expression inhibits growth of hematopoietic progenitor cells. J Clin Invest, 94: 846, 1994.

- 122 JOENJE, H.; FRANTS, R. R.; ARWERT, F. *et al.* Erythrocyte superoxide dismutase deficiency in Fanconi's anaemia established by two independent methods of assay. Scand J Clin Lab Invest, 39:759, 1979.
- 123 MAVELI, I.; CIRIOLO, M. R.; ROTILIO, G. *et al.* Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in oxidative hemolysis. A study of Fanconi's anemia erythrocytes. Biochem Biophys Res Commun, 106:1982, 1982.
- 124 BUCHWALD, M. Complementation groups: One or more per gene? Nat Genet, 11:228, 1995.
- 125 DUCKWORTH-RYSIECKI, G.; CORNISH, K. ; CLARKE, C.A. *et al.* Identification of two complementation groups in Fanconi anemia. Somat Cell Mol Genet, 11:35, 1985.
- 126 JOENJE, H. Fanconi anemia complementation groups in Germany and The Netherlands. Hum Genet, 97:280, 1996.
- 127 _____; LOTEN, F.; OOSTRA, A. *et al.* Classification of Fanconi anemia patients by complementation analysis: Evidence for a fifth genetic subtype. Blood, 86:2156, 1995.
- 128 STRATHDEE, C. A.; DUNCAN, A. M. V.; BUCHWALD, M. Evidence for at least four Fanconi anemia genes including FACC on chromosome 9. Nat Genet, 1:196, 1992.
- 129 _____; DUNCAN, A. M.; BUCHWALD, M. Nat Genet, 1:196, 1992.
- 130 PRONK, J.C.; GIBSON, R. A.; SAVOIA, A. *et al.* Localization of the Fanconi anemia complementation group A gene to chromosome 16q24.3. Nat Genet, 11:338, 1995.
- 131 WHITNEY, M. A.; THAYER, M.; REIFSTECK, C. *et al.* Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anemia group D gene to chromosome 3p. Nat Genet, 11:341, 1995.
- 132 STRATHDEE, C. A.; GAVISH, H.; SHANNON, W. R.; BUCHWALD, M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. Nature, 356:763, 1992.
- 133 GIBSON, R.A.; BUCHWALD, M.; ROBERTS, R.G.; MATHEW, C.G. *et al.* Characterization of the exon structure of the Fanconi anaemia group C gene by vectorette PCR. Hum Mol Genet, 2:35, 1993.

- 134 WEVRICK, R.; CLARKE, C.A.; BUCHWALD, M. Cloning and analysis of the murine Fanconi anemia group C cDNA. Hum Mol Genet, 2:655, 1993.
- 135 WHITNEY, M. A.; SAITO, H.; JAKOBS, P. M. *et al.* A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. Nat Genet, 4:202, 1993.
- 136 YAMASHITA, T.; WU, N.; KUPFER, G. *et al.* The clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated FANCC polypeptide with partial activity. Blood, 87:4424, 1996.
- 137 VERLANDER, P.C. *et al.* Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. Am J Hum Genet, 54:595, 1994.
- 138 GIBSON, R. A.; HAJKANPOUR, A.; MURER-ORLANDO, M. *et al.* A nonsense mutation and exon skipping in the Fanconi anemia group C gene. Hum Mol Genet, 2:797, 1993.
- 139 _____; MORGAN, N.V.; GOLDSTEIN, L.H. *et al.* Novel mutations and polymorphisms in the Fanconi anaemia group C gene. Hum Mutat, 8:140, 1996.
- 140 GAVISH, H.; DOS SANTOS, C.C.; BUCHWALD, M. A Leu554-to-Pro substitution completely abolishes the functional complementing activity of the Fanconi anemia (FACC) protein. Hum Mol Genet, 2:123, 1993.
- 141 LO TEM FOE, J.; ROOIMANS, M.; JOENJE, H.; ARWERT, F. A novel frameshift mutation (1806insA) in exon 14 of the Fanconi anemia C gene, FANCC. Hum Mutat, 7:264, 1996.
- 142 KRASNOSHTEIN, F.; BUCHWALD, M. Developmental expression of the FANCC gene correlates with congenital defects in Fanconi anemia patients. Hum Mol Genet, 5:85, 1996.
- 143 SAVOIA, A. ; CENTRA, M.; LANZANO, L. *et al.* Characterization of the 5' region of the Fanconi anaemia group C (FACC) gene. Hum Mol Genet, 4:1321, 1995.
- 144 KUPFER, G.M. *et al.* The Fanconi anemia protein, FANCC, binds to the cyclin-dependent kinase, cdc2. Blood, 90:1047, 1997.
- 145 YOUSSEF, H.. Localization of Fanconi anemia C protein to the cytoplasm of mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA, 91:7975, 1994.

- 146 YAMASHITA, T.; BARBER, D. L.; ZHU, Y.; WU, N.; D'ANDREA, A. D. The Fanconi anemia polypeptide FACC is localized to the cytoplasm. Proc Natl Acad Sci USA, 91:6712, 1994.
- 147 YOUSSEF, H.; AUERBACH, A. D.; VERLANDER, P.C. *et al.* Identification of cytosolic proteins that bind to the Fanconi anemia complementation group C polypeptide in vitro. J Biol Chem, 270:9876, 1995.
- 148 HOSHINO, T.; YOUSSEF, H.; WANG, J. *et al.* The molecular chaperone GRP94 binds to a central domain within the group C Fanconi anemia protein. Blood, 88:1734 a, 1996 (abstr, suppl 1).
- 149 YOUSSEF, H.; LI, Y.; MARTIN, M. E. *et al.* Induction of Fanconi anemia cellular phenotype in human 293 cells by overexpression of a mutant FANCC allele. J Clin Invest, 97:957, 1996.
- 150 KRUYT, F.A.E.; KIJMANS, L. M.; VAN DEN BERG, T. K.; JOENJE, H. Fanconi anemia genes act to suppress a cross-linker-inducible p53-independent apoptosis pathway in lymphoblastoid cell lines. Blood, 87:938, 1996.
- 151 GERMANN, U.A.; PASTAN, I.; GOTTESMAN, M.M. P-glycoproteins: Mediators of multidrug resistance. Semin Cell Biol, 4:63, 1993.
- 152 HODNICK, W.F.; SARTORELLI, A. C. Reductive activation of mitomycin C by NADH: cytochrome b₅ reductase. Cancer Res, 53:4907, 1993.
- 153 HU, L.-T.; STAMBERG, J.; PAN, S.-S. The NAD(P)H: quimone oxidoreductase locus is human colon carcinoma HCT 116 cells resistant to mitomycin C. Cancer Res, 56:5253, 1996.
- 154 ALLEN, C.; MEYN, M.S. Isolation and characterization of 3 cDNAs that complement the mutagen-sensitivity of Fanconi anemia group A fibroblasts. Am J Hum Genet, 55:58, 1994 (abstr).
- 155 VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K.W. p53 function and dysfunction. Cell, 70:523, 1992.
- 156 CHEN, M.; TOMKINS, D.J. *et al.* Inactivation of FANCC in mice produces inducible chromosomal instability and reduced fertility reminiscent of Fanconi anaemia. Nat Genet, 12:448, 1996.
- 157 HENEVELD, M.; FAULKNER, G.; ROYLE, G. *et al.* The pathogenesis of bone marrow failure in Fanconi anemia: The role of IFN - induced F A S expression. Blood, 88:339 a, 1996 (abstr. Suppl 1).

- 158 BAKER, S.M.; BRONNER, C. E; ZHANG, L. *et al.* Male mice defective in the DNA mismatch repair gene PMS2 exhibit abnormal chromosome synapsis in meiosis. Cell **82**:309, 1995.
- 159 _____.; PLUG, A.W.; PROLLA, T. A. *et al.* Involvement of mouse Mlh I in DNA mismatch repair and meiotic crossing over. Nat Genet, **13**:336, 1996.
- 160 BARLOW, C.; HIROTSUNE, S.; PAYLOR, R.. *et al.* Atm-deficient mice: A paradigm of ataxia telangiectasia. Cell, **86**:159, 1996.
- 161 MATTEWS, W. *et al.* A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations. Cell, **65**:1143, 1991.
- 162 ZSEBO, K.M.; WILLIAMS, D.A.; GEISLER, E. N. *et al.* Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. Cell, **63**:213, 1990.
- 163 APOSTOLOUS, S.; WHITMORE, A.S.; CRAWFORD, J. *et al.* Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. Nat Genet, **14**:324, 1996.
- 164 LO TEM FOE, J.; ROOIMANS, M. A.; BOSNOYAN-COLLINS, L. *et al.* Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anemia gene, FANCA. Nature Genet, **14**:320, 1996.
- 165 IANZANO, L.; D'APOLITO, M.; CENTRA, M. *et al.* The genomic organization of the Fanconi anemia group A (FANCA) gene. Genomics, **41**:309, 1997.
- 166 DORION-BONNET, F.; MAUTALEN, S.; HOSTEIN, I.; LINGY, M. Allelic imbalance study of 16q in human primary breast carcinomas using microsatellite markers. Genes Chromosom Cancer, **14**:171, 1995.
- 167 TSUDA, H. *et al.* Allele loss on chromosome 16q24.2-qter occurs frequently in breast cancers irrespective of differences in phenotype and extent of spread. Cancer Res, **54**:513, 1994.
- 168 ROSENDORFF, J. *et al.* Fanconi anemia; another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. Am J Med Genet, **2**:793, 1987.
- 169 SAVOIA, A. ; ZATTERALE, A.; DEL PRINCIPE, D.; JOENJE, H. Fanconi anaemia in Italy: High prevalence of complementation group A in two geographic clusters. Hum Genet, **97**:599, 1996.
- 170 HOGERVORST, F.B.; CORNELIS, R. S.; BOUT, M. *et al.* Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. Nat Genet, **10**:208, 1995.

- 171 LO TEM FOE, J.; BAREL, M.; TUSS, P. *et al.* Sequence variations in the Fanconi anaemia gene, FANCC: Pathogenicity of 1806insA and R548X and recognition of D195V as a polymorphic variant. Hum Genet, 98:522, 1996.
- 172 WALSH, C.E. *et al.* A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. Blood, 84:453, 1994.
- 173 SWIFT, M. Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. Nature, 230:370, 1971.
- 174 _____; HIRSCHORN, K. Fanconi's anemia: Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. Ann Intern Med, 65:486, 1966.
- 175 WELSHIMER, K.; SWIFT, M. Congenital malformations and developmental disabilities in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. Am J Hum Genet, 34:781, 1982.
- 176 POTTER, N.U.; SARMOUSAKIS, C.; LI, F.P. Cancer in relatives of patients with aplastic anemia. Cancer Genet Cytogenet, 9:61, 1983.
- 177 KWONG, Y.L.; HA, S. Y.; LIANG, R. H. S *et al.* Interstitial deletion of 9q in a case of acute myeloid leukemia (FAB M6). Cancer Genet Cytogenet, 66:79, 1993.
- 178 MECUCCI, C.; VERMAELEN, K.; KULLING, G. *et al.* Interstitial 9q-deletions in hematologic malignancies. Cancer Genet Cytogenet, 12: 309, 1984.
- 179 KVITTINGER, E.A.; ROOTWELT, H. BRANDTZAEG, P. *et al.* Hereditary tyrosinemia type I. Self-induced correction of the fumarylacetoacetase defect. J Clin Invest, 91:1816, 1993.
- 180 HIRSCHHORN, R. *et al.* Spontaneous in vivo reversion to normal of na inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency. Nat Genet, 13:290, 1996.
- 181 LO TEM FOE, J.; KWEE, M. L.; ROOIMANS, M. A. *et al.* Somatic Mosaicism in Fanconi Anemia: Molecular Basis and Clinical Significance. Eur J. Hum Genet, 5: 137-148, 1997.
- 182 D'ANDREA, A.D.; GROMPE, M. Molecular Biology of Fanconi Anemia: Implications for Diagnosis and Therapy. Blood, 90: 1725 – 1736, 1997.
- 183 FU KAI-LING; JEROME, R.; LO TEN FOE *et al.* Functional Correction of Fanconi Anemia Group A Hematopoietic Cells by Retroviral Gene Transfer. Blood, 90:3296-3303, 1997.
- 184 SOLH, H.;RAO, K. M.; MARTINS DA CUNHA, A. M. *et al.* Bone marrow transplantation in patients with Fanconi Anemia: experience with

- cyclophosphamide and total body irradiation conditioning regimen. Pediatr Hematol Oncol, 14(1) 67-72, 1997.
- 185 MASCHAN, A.A.; KRYZANOVSKII, O. I.; YOURLOVA, M. I. *et al.* Intermediate-dose busulfan and cyclophosphamide as a conditioning regimen for bone marrow transplantation in a case of Fanconi Anemia in myelodysplastic transformation. Bone Marrow Transplantation , 19(4) p385-7, 1997.
 - 186 IKUSHIMA, S.; HIBI, S.; TODO, S. *et al.* Successful allogeneic bone marrow transplantation in a case with myelodysplastic syndrome which developed following Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant, 16(4) 621-4, 1995.
 - 187 DEEG, H.J.; SOCIE, G.; HENRY-AMAR, M. *et al.* Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi Anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood, 87(1) 386-92, 1996.
 - 188 GLUCKMAN, E.; AUERBACH, A.D.; HOROWITZ, M. M. *et al.* Bone marrow transplantation for Fanconi Anemia. Blood, 86(7) 2856-62, 1995.
 - 189 GUARDIOLA; DOKAL, I.; PASQUINI, R. *et al.* Results of allogeneic stem cell transplantation using alternative donors for Fanconi anemia. Impact of T cell depletion. ASH Meeting, abstract 473, December 6 1997 - San Diego CA.
 - 190 HANS JOENJE *et al.* Evidence for at least eight Fanconi Anemia genes. Am J Hum Genet: 61, 940- 944, 1997.

O endereço na Internet que mantém atualizado o número de mutações descobertas em AF:

<http://www.rockefeller.edu/fanconi/mutate/public/facpubmut.html>
ou <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (clique em Search OMIM database a seguir digitar Fanconi Anemia).

Fanconi Anemia Research Foundation Website: <http://www.rio.com/~fafund>

Interpretação de teste com DEB proposto por Auerbach:

DEB TEST FANCONI RANGE: SPONTANEOUS 0.02 - 0.80 BREAKS PER CELL
DEB INDUCED 1,06 - 23,9 BREAKS PER CELL

9 APÊNDICE

TABELA 28 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS I

Num.pac.	Condicionamento	Sit.clinic.	Tipo TMO	Tipo doador	Compat.	Dose mtx
3483	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	?
14888	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
15388	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
16988	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
17088	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
19589	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
21290	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
28491	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
31491	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
32791	CFA 200	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
25290	CFA 140 + ATG 90	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
30391	CFA 140 + ATG 90	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
38292	CFA 140 + THYMO 7.5	AAS	ALO	MAE	MIS 1Ag	0
39592	CFA 140 + THYMO	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
40192	CFA 140 + THYMO	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
41593	CFA 140	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
42693	CFA 140	AAS	ALO	PAI	MIS 2Ag	3
44593	CFA 140	LMA-M4	ALO	IRMAO	TOTAL	3
45393	CFA 140	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
46893	CFA 140	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
69096	CFA 140	AAS	ALO	NAO APAR	MIS 1Ag	4
69796	CFA 140	AAS	ALO	NAO APAR	MIS 1Ag	3
71496	CFA 140	AAS	ALO	PAI	TOTAL	4
73997	CFA 140	AAS	ALO	MAE	TOTAL	3
48794	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
49794	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
51394	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
52894	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	0
54894	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
54994	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
56694	CFA 120	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
60095	CFA 120	LMA-M2	ALO	IRMAO	TOTAL	1
60395	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
61295	CFA 100	MDS(AR)	ALO	IRMAO	TOTAL	2
62595	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
64095	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
64895	CFA 100	AAS	ALO	MAE	MIS 1Ag	3
65095	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	MIS	3
65395	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
66896	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
67696	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
67896	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
68496	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
70196	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
70396	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
70996	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	2
71996	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
73696	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
74697	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
77397	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
79697	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	3
81797	CFA 100	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	4
71296	CFA 40 + RXT 400	AAS	ALO	NAO APAR	TOTAL	3
72096	CFA 40 + RXT 400	AAS	ALO	NAO APAR	TOTAL	4
75897	CFA 40 + LYMPHOG 150+ TBI 460	AAS	ALO	NAO APAR	TOTAL	0
77297	CFA 40 + LYMPHOG 75 + TBI 460	AAS	ALO	NAO APAR	TOTAL	0
6485	CFA 20 + TBI 400R	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	?
6685	CFA 20 + TBI 400R	AAS	ALO	IRMAO	TOTAL	?

TABELA 29 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS II

Num. pac.	Condicionamento	Óbito	Data Nasc.	Internação	Alta	Última Consulta
3483	CFA 200	21/11/83	06/07/73	30/10/83	21/11/83	-
14888	CFA 200	-	28/03/80	27/05/88	30/06/88	12/12/97
15388	CFA 200	-	15/06/81	25/07/88	19/08/88	24/06/93
16988	CFA 200	12/01/89	10/10/74	08/12/88	12/01/89	-
17088	CFA 200	15/01/89	17/10/74	14/12/88	15/01/89	-
19589	CFA 200	-	24/09/84	22/08/89	14/09/89	19/12/96
21290	CFA 200	07/03/90	19/05/77	09/02/90	07/03/90	-
28491	CFA 200	08/08/94	30/10/75	24/04/91	06/06/91	30/12/94
31491	CFA 200	-	18/02/71	20/09/91	25/10/91	17/06/97
32791	CFA 200	-	03/10/59	21/11/91	17/12/91	12/12/97
25290	CFA 140 + ATG 90	08/11/93	19/01/86	14/11/90	04/12/90	-
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	15/07/91	11/05/61	07/06/91	15/07/91	-
30391	CFA 140 + ATG 90	-	02/08/85	06/08/91	02/09/91	18/03/97
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	-	28/10/71	31/01/92	10/03/92	12/12/97
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	-	17/05/81	27/03/92	27/04/92	13/09/96
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	-	07/06/80	09/07/92	30/07/92	16/07/97
39592	CFA 140 + THYMO	-	29/06/84	28/09/92	23/10/92	01/04/97
40192	CFA 140 + THYMO	22/10/92	14/12/81	22/10/92	22/10/92	-
41593	CFA 140	28/06/94	22/08/80	04/01/93	28/01/93	-
45393	CFA 140	-	17/12/88	14/07/93	24/08/93	06/06/97
46893	CFA 140	-	12/11/85	13/09/93	08/12/93	17/01/95
71496	CFA 140	-	17/05/93	28/09/96	19/09/96	06/01/98
73997	CFA 140	-	21/04/90	03/01/97	31/01/97	04/12/97
48794	CFA 120	06/08/96	20/01/85	04/01/94	02/02/94	30/12/94
49794	CFA 120	-	16/07/88	10/02/94	14/03/94	26/02/97
51394	CFA 120	-	08/07/86	13/04/94	12/05/94	10/04/97
52894	CFA 120	22/06/94	26/12/84	14/06/94	22/09/94	-
54894	CFA 120	-	16/05/83	16/08/94	12/09/94	09/12/97
54994	CFA 120	-	29/07/75	19/08/94	16/09/94	09/12/97
56694	CFA 120	31/01/95	29/05/84	07/11/94	20/12/94	30/12/94
60395	CFA 100	-	28/04/87	18/04/95	12/05/95	04/11/97
62595	CFA 100	-	09/03/82	21/08/95	14/09/95	25/08/97
64095	CFA 100	-	11/07/91	09/10/95	06/11/95	16/12/97
65395	CFA 100	-	11/07/81	22/11/95	26/12/95	05/09/97
66896	CFA 100	-	28/04/88	22/02/96	19/03/96	24/09/96
67696	CFA 100	05/04/96	28/04/74	15/03/96	05/04/96	-
67896	CFA 100	-	25/04/89	21/03/96	16/04/96	02/07/97
68496	CFA 100	-	18/01/86	18/04/96	11/05/96	26/11/97
70196	CFA 100	-	29/01/78	28/06/96	01/08/96	11/11/97
70396	CFA 100	29/08/96	23/10/86	28/06/96	20/08/96	-
70996	CFA 100	21/08/96	19/11/84	06/08/96	21/08/96	-
71996	CFA 100	-	15/12/89	07/09/96	30/09/96	11/12/97
73696	CFA 100	-	10/08/88	27/11/96	20/12/96	04/12/97
74697	CFA 100	-	17/03/90	06/02/97	17/03/97	03/06/97
77397	CFA 100	-	26/10/90	19/05/97	17/06/97	12/01/98
79697	CFA 100	-	05/09/89	18/08/97	15/09/97	15/12/97
81797	CFA 100	-	15/06/89	31/10/97	24/11/97	29/11/97

TABELA 30 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS III

Num.pac.	Condicionamento	Sexo	Sexo d	ABO r	ABO d	Idade	Idade d	Dur.doença	Transf.pré
3483	CFA 200	M	M	A-	A+	10	20	36	4
14888	CFA 200	F	M	A-	O-	8	6	84	6
15388	CFA 200	F	M	A+	A+	8	13	7	151
16988	CFA 200	F	F	A+	AB+	14	2	84	30
17088	CFA 200	M	F	A+	A+	14	27	84	70
19589	CFA 200	M	F	O+	O+	4	8	47	35
21290	CFA 200	F	F	A+	A+	12	19	24	50
28491	CFA 200	M	F	B+	B+	15	26	1	12
31491	CFA 200	M	M	B+	B+	19	21	3	3
32791	CFA 200	M	F	A+	A+	32	36	5	2
25290	CFA 140 + ATG 90	F	F	O-	O+	4	9	36	3
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	M	M	A+	O+	30	26	18	8
30391	CFA 140 + ATG 90	F	F	A+	A+	6	3	6	4
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	F	F	O+	O+	20	26	10	13
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	F	F	A+	A+	10	13	36	0
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	M	F	O+	O+	12	14	20	6
39592	CFA 140 + THYMO	F	F	O+	O+	8	7	13	4
40192	CFA 140 + THYMO	F	M	O+	A+	10	7	48	200
41593	CFA 140	F	F	O+	O+	13	16	28	4
45393	CFA 140	M	F	O+	O+	4	1	11	6
46893	CFA 140	M	M	O+	A-	6	4	20	51
71496	CFA 140	M	M	A+	A+	3	30	12	7
73997	CFA 140	M	F	B+	A+	6	36	12	24
48794	CFA 120	M	M	O-	B-	8	6	25	1
49794	CFA 120	F	F	B-	O-	5	4	13	11
51394	CFA 120	F	M	O+	A+	6	11	24	6
52894	CFA 120	F	F	A-	A+	9	7	7	72
54894	CFA 120	M	M	O+	O+	11	9	11	4
54994	CFA 120	M	M	O+	O+	19	15	11	0
56694	CFA 120	M	F	A+	O+	10	13	12	5
60395	CFA 100	M	M	O+	B+	7	12	8	4
62595	CFA 100	M	F	AB+	A+	13	7	23	8
64095	CFA 100	M	F	AB+	B+	4	11	38,5	5
65395	CFA 100	F	M	A+	AB+	14	9	53	0
66896	CFA 100	M	F	O-	O+	7	9	7,6	50
67696	CFA 100	F	F	A+	A+	21	25	156	23
67896	CFA 100	M	M	A+	O+	6	11	12	7
68496	CFA 100	M	M	O+	O+	10	24	29	6
70196	CFA 100	M	M	O-	A-	17	25	13	0
70396	CFA 100	F	M	O+	A+	9	12	35	30
70996	CFA 100	M	M	AB+	AB+	11	0,25	60	100
71996	CFA 100	M	F	O+	O+	6	6	4	10
73696	CFA 100	F	M	O+	O+	7	6	16	31
74697	CFA 100	M	F	B+	AB-	6	2	9	31
77397	CFA 100	F	M	O+	O-	6	3	8	5
79697	CFA 100	M	M	O+	A-	7	2	21	2
81797	CFA 100	F	F	O+	A+	8	14	4	18

TABELA 31 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS IV

Num.pac.	Condicionamento	Imunoprofilaxia	Buffy coat	Num. Cél.
3483	CFA 200	MTX	20	8
6485	CFA 20 + TBI 400R	MTX	0	8,24
6685	CFA 20 + TBI 400R	MTX	0	3,46
14888	CFA 200	MTX + CSA	0	5,3
15388	CFA 200	MTX + CSA	0	13,4
16988	CFA 200	MTX + CSA	0	2,2
17088	CFA 200	MTX + CSA	0	6,36
19589	CFA 200	MTX + CSA	0	10,5
21290	CFA 200	MTX + CSA	0	5,34
25290	CFA 140 + ATG 90	CSA	0	3,86
28491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,59
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,53
30391	CFA 140 + ATG 90	CSA + CTC	0	6,3
31491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,79
32791	CFA 200	MTX + CSA	0	4,23
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	3,5
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,3
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	CSA	0	4,92
38292	CFA 140 + THYMO 7.5	CSA	0	5
39592	CFA 140 + THYMO	CSA	0	3,3
40192	CFA 140 + THYMO	CSA	0	2,77
41593	CFA 140	CSA	0	3,61
42693	CFA 140	MTX + CSA	0	2,88
44593	CFA 140	MTX + CSA	0	4,99
45393	CFA 140	MTX + CSA	0	2,18
46893	CFA 140	CSA	0	3,99
48794	CFA 120	MTX + CSA	0	4,1
49794	CFA 120	MTX + CSA	0	3,26
51394	CFA 120	MTX + CSA	0	3,96
52894	CFA 120	0	0	1,88
54894	CFA 120	MTX + CSA	0	4,93
54994	CFA 120	MTX + CSA	0	3,31
56694	CFA 120	MTX + CSA	0	2,14
60095	CFA 120	MTX + CSA	0	4,2
60395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,68
61295	CFA 100	MTX + CSA	0	3,9
62595	CFA 100	MTX + CSA	0	4
64095	CFA 100	MTX + CSA	0	2,5
64895	CFA 100	MTX + CSA	0	1,94
65095	CFA 100	MTX + CSA	0	2,46
65395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,53
66896	CFA 100	MTX + CSA	0	3,29
67696	CFA 100	MTX + CSA	0	2,24
67896	CFA 100	MTX + CSA	0	4,74
68496	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5
69096	CFA 140	MTX + CSA	0	2,92
69796	CFA 140	MTX + CSA	0	3,65
70196	CFA 100	MTX + CSA	0	3,58
70396	CFA 100	MTX + CSA	0	3,09
70996	CFA 100	MTX + CSA	0	0,39
71296	CFA 40 + RXT 400	MTX + CSA	0	2,64
71496	CFA 140	MTX + CSA	0	5,6
71996	CFA 100	MTX + CSA	0	4,81
72096	CFA 40 + RXT 400	MTX + CSA	0	2,26
73696	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5
73997	CFA 140	MTX + CSA	0	3
74697	CFA 100	MTX + CSA	0	2,89
75897	CFA 40 + LYMPHOG 150 + TBI 460	CSA + MPRED	0	0,17
77297	CFA 40 + LYMPHOG 75 + TBI 460	CSA	0	2,53
77397	CFA 100	MTX + CSA	0	3,692
79697	CFA 100	MTX + CSA	0	3,17
81797	CFA 100	MTX + CSA	0	6,2

TABELA 32 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS V

Num.pac	Condicionamento	Sexo	Idade	C baseline	C breaks	Anormalidades
3483	CFA 200	M	10	33	42	C,ST
14888	CFA 200	F	8	15	NP	B,S,ST
15388	CFA 200	F	8	30	80	B,S,ST
16988	CFA 200	F	14	POLYP	NP	B,C,S,ST
17088	CFA 200	M	14	11	NP	B,K,S,ST
19589	CFA 200	M	4	5	70	B,K,S,ST
21290	CFA 200	F	12	60	100	B,S
28491	CFA 200	M	15			B,S,ST
31491	CFA 200	M	19	20	10	B,S,ST
32791	CFA 200	M	32	15	60	0
25290	CFA 140 + ATG 90	F	4	30	55	C,S,ST
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	M	30	10	100	S,ST
30391	CFA 140 + ATG 90	F	6	NP	70	K
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	F	20	20	55	C,S,ST
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	F	10	5	30	B,S,ST
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	M	12	45	32	0
39592	CFA 140 + THYMO	F	8	4	36	B,E,ST
40192	CFA 140 + THYMO	F	10	25	40	E,S,ST
41593	CFA 140	F	13	45	75	ST
45393	CFA 140	M	4	25	45	C,HP,K,S
46893	CFA 140	M	6	10	55	B,C,K,S,ST
71496	CFA 140	M	3			ANORM, ORELHA E FENDA PALPEB, HIPERLACITUDE BIF
73997	CFA 140	M	6			B,C,S,ST, ORELHA MAL FORMADA, MICROFALMIA, RIM ÚNICO E PÉLVICO, FENDA PALPEBRAL PEQUENA
48794	CFA 120	M	8	25	40	B,C,K,S,ST
49794	CFA 120	F	5	5	35	S,ST
51394	CFA 120	F	6	33	100	ESOPH,K,ST
52894	CFA 120	F	9	0	5	B,C,S,ST
54894	CFA 120	M	11	10	55	B,C,S,ST
54994	CFA 120	M	19	5	45	B,C,S,ST
56694	CFA 120	M	10	5	50	E,C,S,ST
60395	CFA 100	M	7	10	20	B,K,S,ST
62595	CFA 100	M	13	10	90	B,E,K,M,S,ST
64095	CFA 100	M	4	10	60	B,E,M,R,ST
65395	CFA 100	F	14	0	10	E,M,MIG,S,ST
66896	CFA 100	M	7	DEB 0,72	DEBIND 5,8	B,E,S,ST
67696	CFA 100	F	21	0	50	E,O,S,ST
67896	CFA 100	M	6	18/25CEL	107/25CEL	CT,M,S,ST
68496	CFA 100	M	10	0	60	B,E,K,M,S,ST
70196	CFA 100	M	17	DEB 0,2	DEBIND 0,6	DC,K,M,S
70396	CFA 100	F	9		DEBIND 11,0	B,S,ST
70996	CFA 100	M	11			B,S, RETARDO CRESC E APRENDIZAGEM
71996	CFA 100	M	6			AUSENTES
73696	CFA 100	F	7			C,S,ST FASCIES TIPICA DE FANCONI, MICROFTALMIA
74697	CFA 100	M	6			B,C,S,ST
77397	CFA 100	F	6			B,S,ST, FASCIES TIPICA de FANCONI, BAIXO PESO, MICROSTOMIA
79697	CFA 100	M	7			S, ST, FASCE AFILADA
81797	CFA 100	F	8			C, S, ST, FENDA PALP PEQUENA,

TABELA 33 - DADOS HEMATOLÓGICOS PRÉ TRANSPLANTE

Num.pac.	Condicionamento	Hb diag	Retic. Diag.	Wbc diag.	Plaq. Diag.	Neut. diag
3483	CFA 200	5	2,6	5,6	12	672
14888	CFA 200	8,5	1,8	2,7	10	729
15388	CFA 200	7,8	2	3,8	29	1634
16988	CFA 200	5,7	2,4	2,1	8	609
17088	CFA 200	9,1	2,5	3,4	5	309
19589	CFA 200	7,2	2,2	2,2	15	352
21290	CFA 200	8,3	1,5	1,7	8	561
28491	CFA 200	6,9	0,6	1,7	36	136
31491	CFA 200	5,9	1,2	1,6	23	288
32791	CFA 200	6	1,4	2,3	5	414
25290	CFA 140 + ATG 90	7,7	2,5	4,7	30	564
29291	CFA 140 + THYMO 7.5		3,5	3,3	65	2310
30391	CFA 140 + ATG 90	7		3,7	18	777
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	9	0,9	1,9	90	741
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	11,2	1,2	5,6	38	896
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	8,1	2	28	31	1036
39592	CFA 140 + THYMO	10,6	2,5	4,8	24	1872
40192	CFA 140 + THYMO	4,5	0,9	0,9	3	252
41593	CFA 140	7,9	1,9	2,8	26	868
45393	CFA 140	3,9	1,4	3,3	18	1102
46893	CFA 140	6,9	0,6	2,22	18	124
71496	CFA 140	8,6		4,3	22	1720
73997	CFA 140	6,7		1,6	26	304
48794	CFA 120	9	3,6	3	54	84
49794	CFA 120	5,6	0,2	1,2	23	432
51394	CFA 120	2,8	0,3	3,3	12	429
52894	CFA 120	8,5	1	2,6	9	416
54894	CFA 120	7,6	1,3	2,2	17	220
54994	CFA 120	5,5	1,5	2,8	36	1036
56694	CFA 120	9,9	1	3,8	67	1140
60395	CFA 100	7,9	3,2	4,2	23	1000
62595	CFA 100	11	0,2	2,9	45	1131
64095	CFA 100	7	3,3	5,3	61	2173
65395	CFA 100	7,3	1,6	3,3	53	1320
66896	CFA 100	5,9	0,1	4,9	18	1760
67696	CFA 100	11,2	2,7	4,3	39	1667
67896	CFA 100	6,2	0,3	2,1	15	882
68496	CFA 100	5	1,5	2	18	240
70196	CFA 100	8,5	1,8	2,5	24	375
70396	CFA 100	5,2	1,2	1,8	22	324
70996	CFA 100	6,8		2,6	20	436
71996	CFA 100	8,3		5,1	21	867
73696	CFA 100	6,8		1	61	442
74697	CFA 100	9,6	15	3,5	14	490
77397	CFA 100	10,9	1	4,5	23	558
79697	CFA 100	8,4	1,4	3,3	31	2475
81797	CFA 100	11,9	1,5	3,6	62	1728

TABELA 34 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS VI

Num. Pac.	Condicionamento	Tmo
3483	CFA 200	04/11/83
14888	CFA 200	01/06/88
15388	CFA 200	28/07/88
16988	CFA 200	15/12/88
17088	CFA 200	19/12/88
19589	CFA 200	28/08/89
21290	CFA 200	13/02/90
28491	CFA 200	30/04/91
31491	CFA 200	26/09/91
32791	CFA 200	27/11/91
25290	CFA 140 + ATG 90	19/11/90
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	13/06/91
30391	CFA 140 + ATG 90	14/08/91
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	07/02/92
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	03/04/92
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	14/07/92
39592	CFA 140 + THYMO	05/10/92
40192	CFA 140 + THYMO	21/10/92
41593	CFA 140	12/01/93
45393	CFA 140	20/07/93
46893	CFA 140	20/09/93
71496	CFA 140	03/09/96
73997	CFA 140	09/01/97
48794	CFA 120	12/01/94
49794	CFA 120	17/02/94
51394	CFA 120	20/04/94
52894	CFA 120	20/06/94
54894	CFA 120	23/08/94
54994	CFA 120	25/08/94
56694	CFA 120	14/11/94
60395	CFA 100	25/04/95
62595	CFA 100	28/08/95
64095	CFA 100	16/10/95
65395	CFA 100	01/12/95
66896	CFA 100	28/02/96
67696	CFA 100	21/03/96
67896	CFA 100	28/03/96
68496	CFA 100	25/04/96
70196	CFA 100	03/07/96
70396	CFA 100	05/07/96
70996	CFA 100	13/08/96
71996	CFA 100	13/09/96
73696	CFA 100	04/12/96
74697	CFA 100	13/02/97
77397	CFA 100	26/05/97
79697	CFA 100	25/08/97
81797	CFA 100	06/11/97

TABELA 35 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GLOBAIS VII

Num.pac.	Condicionamento	Imunoprofilaxia	Buffy coat	Num.cél.
3483	CFA 200	MTX	20	8
14888	CFA 200	MTX + CSA	0	5,3
15388	CFA 200	MTX + CSA	0	13,4
16988	CFA 200	MTX + CSA	0	2,2
17088	CFA 200	MTX + CSA	0	6,36
19589	CFA 200	MTX + CSA	0	10,5
21290	CFA 200	MTX + CSA	0	5,34
28491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,59
31491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,79
32791	CFA 200	MTX + CSA	0	4,23
25290	CFA 140 + ATG 90	CSA	0	3,86
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,53
30391	CFA 140 + ATG 90	CSA + CTC	0	6,3
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	3,5
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,3
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	CSA	0	4,92
39592	CFA 140 + THYMO	CSA	0	3,3
40192	CFA 140 + THYMO	CSA	0	2,77
41593	CFA 140	CSA	0	3,61
45393	CFA 140	MTX + CSA	0	2,18
46893	CFA 140	CSA	0	3,99
71496	CFA 140	MTX + CSA	0	5,6
73997	CFA 140	MTX + CSA	0	3
48794	CFA 120	MTX + CSA	0	4,1
49794	CFA 120	MTX + CSA	0	3,26
51394	CFA 120	MTX + CSA	0	3,96
52894	CFA 120	0	0	1,88
54894	CFA 120	MTX + CSA	0	4,93
54994	CFA 120	MTX + CSA	0	3,31
56694	CFA 120	MTX + CSA	0	2,14
60395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,68
62595	CFA 100	MTX + CSA	0	4
64095	CFA 100	MTX + CSA	0	2,5
65395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,53
66896	CFA 100	MTX + CSA	0	3,29
67696	CFA 100	MTX + CSA	0	2,24
67896	CFA 100	MTX + CSA	0	4,74
68496	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5
70196	CFA 100	MTX + CSA	0	3,58
70396	CFA 100	MTX + CSA	0	3,09
70996	CFA 100	MTX + CSA	0	0,39
71996	CFA 100	MTX + CSA	0	4,81
73696	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5
74697	CFA 100	MTX + CSA	0	2,89
77397	CFA 100	MTX + CSA	0	3,692
79697	CFA 100	MTX + CSA	0	3,17
81797	CFA 100	MTX + CSA	0	6,2

TABELA 36 - RESULTADOS - TOXICIDADE - COMPLICAÇÕES

Num.pac.	Condicionamento	Mucosite	Complic. pós	Hemorragia
3483	CFA 200	IV	INSUF. CARDIACA, DIARREIA	CISTITE HEMORRAGICA
14888	CFA 200	IV	ELIMINAÇÃO CILMUCOSO, PSEUD MEMBRANAS, RUSH CUTANEO	ACANTOSE NIGRICAN
15388	CFA 200	IV	ELIMINAÇÃO CILMUCOSO, RUSH CUTANEO	GASTROINTEST VOLUMOS
16988	CFA 200	IV	INSUFICIENCIA RENAL, DIARREIA	GASTROINTEST
17088	CFA 200	IV	ELIMINAÇÃO CILMUCOSO, DIARREIA	GASTROINTEST
19589	CFA 200	IV	RETENCAO HIDRICA	0
21290	CFA 200	IV	RUSH CUTANEO HEPATOMEG-ICTER	GASTROINTEST+CIS THEMORR
28491	CFA 200	IV	INSUFICIENCIA RENAL - BRONQUIOLITE OBLITERANTE GRAVE	DIGESTIVA E PULMONAR
31491	CFA 200	IV	HIPERTENSAO ARTERIAL, ESOFAGITE EROSIVA SEV, GASTRITE IRITEMATOSA, ESTENOSE ESÔFAGO	CISTITE HEMORRAGICA
32791	CFA 200	I	CA BASOCELULAR EM OMBRO ESQUERDO EM 7/12/93	0
25290	CFA 140 + ATG 90	I	0	0
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	IV	ICTERICIA GRAVE, DIARREIA VOLUMOSA	CISTITE HEMORRAGICA
30391	CFA 140 + ATG 90	III	HIPERTENSAO ARTERIAL	0
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	III	LEUCOPENIA SEV, CRISE CONVULS TONICO-CLONICA GENERALIZ, INTX/HIDAN, QUADRO PSICÔT AGUDO CONTROL	SNC RESOLVIDO
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	III	FEBRE NAO RELACIONADA, ESTENOSE DE ESOFAGO	0
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	IV	0	0
39592	CFA 140 + THYMO	III	0	0
40192	CFA 140 + THYMO	III	0	0
41593	CFA 140	IV	EDEMA FACE, BRONQUIOLITE OBLITERANTE - INSUF RESPIRATORIA	SIM
45393	CFA 140	IV	FEBRE, DIARREIA	0
46893	CFA 140	IV	FEBRE, HIPOFOSFATEMIA, HIPERTENSAO ARTERIAL - PANCREATITE	DIGESTIVA, HEMATEMESE, HEMATURIA MACICA
71496	CFA 140	III	FEBRE, HIPERTENSAO	0
73997	CFA 140	III	FEBRE, HIPERTENSÃO ARTERIAL, RASH CUTÂNEO, SIDEROSE HEPÁTICA MODERADA	0
48794	CFA 120	IV	FEBRE, ATELECTASIA DE PULMAO ESQUERDO NOVEMBRO 94	ENTERORRAGIA
49794	CFA 120	II	FEBRE, HIPERTENSAO ARTERIAL	SANG.GENGIVALES OFAGICA, EPISTAXE PULMONAR DISCRETA
51394	CFA 120	III		
52894	CFA 120	0	0	SNC 1HORA APÓS INFUSAO MO
54894	CFA 120	I		0
54994	CFA 120	IV	FEBRE ETIOLOGIA DESCONHECIDA, BRONCOINFECÇÃO	CISTITE HEMORRAGICA LEVE

56694 CFA 120	IV	FEBRE NR, HIPERTENSAO ARTERIAL	0
60395 CFA 100	IV	FEBRE, REACAO PIROGENICA 3A. DOSE CFA, USOU MESNA 180% DA DOSE CFA	0
62595 CFA 100	II	FEBRE HIPERTENSAO ARTERIAL SIST	0
64095 CFA 100	IV	FEBRE	0
65395 CFA 100	III	FEBRE	0
66896 CFA 100	IV	FEBRE,	0
67696 CFA 100	III	ESOFAGITE IV, BRONCOPNEUMONIA, DIABETE, FEBRE	0
67896 CFA 100	III	ESOFAGITE IV, FEBRE	SANG DIGESTIVO ALTO E BAIXO
68496 CFA 100	III	FEBRE	0
70196 CFA 100	IV	FEBRE	0
70396 CFA 100	IV	FEBRE, HIPERTENSAO ART, HEPATITE, TIFLITE	ENTERORRAGIA
71996 CFA 100	IV/III	FEBRE,	0
73696 CFA 100	IV	FEBRE	MELENA
74697 CFA 100	IV	FEBRE, ESOFAGITE IV, HIPERTENSÃO GRAVE, ELEVÇÃO DE TRANSAMINASES	0
77397 CFA 100	IV/III	FEBRE	0
79697 CFA 100	III	FEBRE	0
81797 CFA 100	III	FEBRE	0

TABELA 37 - COMPLICAÇÕES, TOXICIDADE E EVOLUÇÃO

Num.pac.	Condicionamento	Imunoprofilaxia	Buffy coat	Num.cel	VOD	DECHa	Grau_DECHc	Sobrevida	Causa óbito
3483	CFA 200	MTX	20	8	SEVERO	0	0	17	SEPSIS PSEUDOMONAS, CANDIDA
14888	CFA 200	MTX + CSA	0	5,3	0	0	0	3500	0
15388	CFA 200	MTX + CSA	0	13,4	0	I	LEVE	3443	0
16988	CFA 200	MTX + CSA	0	2,2	SEVERO	II	0	28	CHOQUE ENDOTOXICO, FMO
17088	CFA 200	MTX + CSA	0	6,36	SEVERO	I	0	27	INSUF CARDIACA, ACIDOSE
19589	CFA 200	MTX + CSA	0	10,5	0	0	LEVE LIMITADO	3047	0
21290	CFA 200	MTX + CSA	0	5,34	0	0	0	22	PANCREATITE NECHOHEMORRAG
28491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,59	0	0	SEVERO EXT AR	1196	DECH-C + SEPSIS
31491	CFA 200	MTX + CSA	0	4,79	0	IV	MODERADO EXT	2288	0
32791	CFA 200	MTX + CSA	0	4,23	0	0	LEVE LIMITADO	2226	0
25290	CFA 140 + ATG 90	CSA	0	3,86	0	I	SEVERO EXT	1085	DECH-C
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,53	LEVE	II	0	32	PIRSV
30391	CFA 140 + ATG 90	CSA + CTC	0	6,3	0	0	0	2331	0
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	3,5	0	II	MODERADO EXT	2154	0
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	MTX + CSA	0	4,3	0	0	0	2098	0
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	CSA	0	4,92	0	0	0	1996	0
39592	CFA 140 + THYMO	CSA	0	3,3	0	0	0	1913	0
40192	CFA 140 + THYMO	CSA	0	2,77	0	0	0	1	SANG SNC
41593	CFA 140	CSA	0	3,61	0	III	MODERADO EXT	532	GHVD-C SEV EXT+BRONQ OBLIT-INS RESP
45393	CFA 140	MTX + CSA	0	2,18	0	0	0	1625	0
46893	CFA 140	CSA	0	3,99	0	III	DISCRETA	1563	0
71496	CFA 140	MTX + CSA	0	5,6	0	0	0	484	0
73997	CFA 140	MTX + CSA	0	3	0	I	0	356	0
48794	CFA 120	MTX + CSA	0	4,1	0	0	0	937	HEMOPTISE MACICA
49794	CFA 120	MTX + CSA	0	3,26	0	0	0	1413	0
51394	CFA 120	MTX + CSA	0	3,96	0	0	0	1351	0
52894	CFA 120	0	0	1,88	0	0	0	2	HEMORRAGIA SNC
54894	CFA 120	MTX + CSA	0	4,93	0	0	0	1226	0
54994	CFA 120	MTX + CSA	0	3,31	0	0	MODERADO EXT	1224	0

Num.pac.	Condicionamento	Imunoprofilaxia	Buffy coat	Num.cel.	VOD	DECHa	Grau DECHc	Sobrevida	Causa óbito
56694	CFA 120	MTX + CSA	0	2,14 0	II	0		78	MORTE SUBITA - MIOCARDITE ADENOVIRUS
60395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,68 0	0	0		981 0	
62595	CFA 100	MTX + CSA	0	4 0	0	0		856 0	
64095	CFA 100	MTX + CSA	0	2,5 0	0	0		807 0	
65395	CFA 100	MTX + CSA	0	2,53 0	0	0		761 0	
66896	CFA 100	MTX + CSA	0	3,29 0	0	0		672 0	
67696	CFA 100	MTX + CSA	0	2,24 0	0	0		15	NECRO: BRONCOPN BGN. ROMBOENCEF.CRON. ESTEATOSE HEPÁT,CISTITE HEMOR.
67896	CFA 100	MTX + CSA	0	4,74 0	0	0		643 0	
68496	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5 0	0	0		615 0	
70196	CFA 100	MTX + CSA	0	3,58 0	0	0		546 0	
70396	CFA 100	MTX + CSA	0	3,09 0	II	0		55	CHOQUE ENDOTOXICO+ INSUF RESP
70996	CFA 100	MTX + CSA	0	0,39 0	0	0		8	HEMORRAGIA PULMONAR+PNEUMONIA EXT?
71996	CFA 100	MTX + CSA	0	4,81 0	0	0		474 0	
73696	CFA 100	MTX + CSA	0	3,5 0	0	0		392 0	
74697	CFA 100	MTX + CSA	0	2,89 0	II	EXT SEVERO		321 0	
77397	CFA 100	MTX + CSA	0	3,692 0	0	0		219 0	
79697	CFA 100	MTX + CSA	0	3,17 0	0	0		128 0	
81797	CFA 100	MTX + CSA	0	6,2	0	0		55 0	

OBS: NENHUM PACIENTE APRESENTOU REJEIÇÃO NESTE GRUPO

TABELA 38- RECUPERAÇÃO HEMATOOLÓGICA

Num.pac.	Condicionamento	Neut>500	Neut>1000	Plaq>25	Ret >2	Pega
3483	CFA 200	0	0	0	0	N
14888	CFA 200	12	13	30	40	C
15388	CFA 200	12	16	13	5	C
16988	CFA 200	0	0	0	0	N
17088	CFA 200	14	22	25		P
19589	CFA 200	16	21	17	21	C
21290	CFA 200	17		20		P
28491	CFA 200	31	48	62	57	C
31491	CFA 200	12	18	16	28	C
32791	CFA 200	19	22	18	30	C
25290	CFA 140 + ATG 90	16	18	16	22	C
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	19	25		21	P
30391	CFA 140 + ATG 90	16	20	16	20	C
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	15	17	20		C
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	18	22	14	25	C
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	13	15	11	19	C
39592	CFA 140 + THYMO	12	15	15	21	C
40192	CFA 140 + THYMO	0	0	0	0	N
41593	CFA 140	16	19	15	15	C
45393	CFA 140	16	20	17	27	C
46893	CFA 140	14	16	27		C
71496	CFA 140	11	15	9		C
73997	CFA 140	14	20	15		C
48794	CFA 120	15	19	15		C
49794	CFA 120	20	22	25		C
51394	CFA 120	16	17	20		C
52894	CFA 120	0	0	0	0	N
54894	CFA 120	13	18	15		C
54994	CFA 120	22	26	21		C
56694	CFA 120	19	22	25		C
60395	CFA 100	17	21	16		C
62595	CFA 100	16	19	14		C
64095	CFA 100	21	27	23		C
65395	CFA 100	22	25	23		C
66896	CFA 100	20	26	21		C
67696	CFA 100	0	0	0	0	N
67896	CFA 100	17	21	16		C
68496	CFA 100	13	15	14		C
70196	CFA 100	28	33	21		C
70396	CFA 100	14	15	27		C
70996	CFA 100	0	0	0	0	N
71996	CFA 100	15	19	23		C
73696	CFA 100	15	17	25		C
74697	CFA 100	19	23	22		C
77397	CFA 100	16	20	18		C
79697	CFA 100	15	16	25	0	C
81797	CFA 100	12	14	13	0	C

TABELA 39 - DESEMPENHO ATUAL DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

Num.pac.	Condicionamento	Evolução	Karnofsky_Lansky_100
3483	CFA 200	ÓBITO	
14888	CFA 200	VIVO	100
15388	CFA 200	VIVO	100
16988	CFA 200	ÓBITO	
17088	CFA 200	ÓBITO	
19589	CFA 200	VIVO	100
21290	CFA 200	ÓBITO	
28491	CFA 200	ÓBITO	
31491	CFA 200	VIVO	80
32791	CFA 200	VIVO	100
25290	CFA 140 + ATG 90	ÓBITO	
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	ÓBITO	
30391	CFA 140 + ATG 90	VIVO	100
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	VIVO	100
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	VIVO	100
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	VIVO	100
39592	CFA 140 + THYMO	VIVO	100
40192	CFA 140 + THYMO	ÓBITO	
41593	CFA 140	ÓBITO	
45393	CFA 140	VIVO	100
46893	CFA 140	VIVO	100
71496	CFA 140	VIVO	100
73997	CFA 140	VIVO	100
48794	CFA 120	ÓBITO	
49794	CFA 120	VIVO	100
51394	CFA 120	VIVO	100
52894	CFA 120	ÓBITO	
54894	CFA 120	VIVO	100
54994	CFA 120	VIVO	80
56694	CFA 120	ÓBITO	
60395	CFA 100	VIVO	100
62595	CFA 100	VIVO	100
64095	CFA 100	VIVO	100
65395	CFA 100	VIVO	100
66896	CFA 100	VIVO	100
67696	CFA 100	ÓBITO	
67896	CFA 100	VIVO	100
68496	CFA 100	VIVO	100
70196	CFA 100	VIVO	100
70396	CFA 100	ÓBITO	
70996	CFA 100	ÓBITO	
71996	CFA 100	VIVO	100
73696	CFA 100	VIVO	100
74697	CFA 100	VIVO	90
77397	CFA 100	VIVO	100
79697	CFA 100	VIVO	100
81797	CFA 100	VIVO	100

TABELA 40 - CFA 100 - COMPLICAÇÕES

Num.pac.	Idade	Sexo	Grau DECHa	Grau DECHc	VOD	Pneum.int	Rejeição recidiva	Sobrevida
60395	7 M	0	0	0	0	0	0	981
62595	13 M	0	0	0	0	0	0	856
64095	4 M	0	0	0	0	0	0	807
65395	14 F	0	0	0	0	0	0	761
66896	7 M	0	0	0	0	0	0	672
67696	21 F	0	0	0	0	SIM	0	15
67896	6 M	0	0	0	0	0	0	643
68496	10 M	0	0	0	0	0	0	615
70196	17 M	0	0	0	0	0	0	546
70396	9 F	II	0	0	0	0	0	55
71996	6 M	0	0	0	0	0	0	474
73696	7 F	0	0	0	0	0	0	392
74697	6 M	II	EXT SEVERO	0	0	0	0	321
77397	6 F	0	0	0	0	0	0	219
79697	7 M	0	0	0	0	0	0	128
81797	8 F	0	0	0	0	0	0	55

TABELA 41 - CFA 120 - COMPLICAÇÕES

Num. Pac.	Idade	Sexo	Grau DECHa	Grau DECHc	VOD	Pneum.int	Rejeição recidiva	Sobrevida
48794	8 M	0	0	0	0	ADENOVIRUS	0	937
49794	5 F	0	0	0	0	0	0	1413
51394	6 F	0	0	0	0	0	0	1351
52894	9 F	0	0	0	0	0	0	2
54894	11 M	0	0	0	0	0	0	1226
54994	19 M	0	MODERADO EXT	0	0	0	0	1224
56694	10 M	II	0	0	0	0	0	78

TABELA 42 - CFA 140 - COMPLICAÇÕES

Num.pac.	Condicionamento	Idade	Sexo	DECHa	DECHc	VOD	Pneum.int	Rejeição recidiva	Sobrevida
25290	CFA 140 + ATG 90	4 F	I		SEVERO EXT	0	0	0	1085
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	30 M	II		0	LEVE	RSV	0	32
30391	CFA 140 + ATG 90	6 F	0		0	0	0	0	2331
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	20 F	II		MODERAD O EXT	0	0	0	2154
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	10 F	0		0	0	0	0	2098
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	12 M	0		0	0	0	0	1996
39592	CFA 140 + THYMO	8 F	0		0	0	0	0	1913
40192	CFA 140 + THYMO	10 F	0		0	0	0	0	1
41593	CFA 140	13 F	III		MODERAD O EXT	0	0	0	532
45393	CFA 140	4 M	0		0	0	0	0	1625
46893	CFA 140	6 M	III		DISCRETA	0	0	0	1563
71496	CFA 140	3 M	0		0	0	0	0	484
73997	CFA 140	6 M	I		0	0	0	0	356

TABELA 43 - CFA 200 - COMPLICAÇÕES

Num.pac.	Idade	Sexo	Grau DECHa	Grau DECHc	VOD	Pneum.int	Rejeição recidiva	Sobrevida
3483	10 M	0	0		SEVERO	CANDIDA SP	0	17
14888	8 F	0	0		0	0	0	3500
15388	8 F	I	LEVE		0	0	0	3443
16988	14 F	II	0		SEVERO	0	0	28
17088	14 M	I	0		SEVERO	0	0	27
19589	4 M	0	LEVE LIMITADO		0	0	0	3047
21290	12 F	0	0		0	0	0	22
28491	15 M	0	SEVERO EXT AR		0	0	0	1196
31491	19 M	IV	MODERADO EXT		0	0	0	2288
32791	32 M	0	LEVE LIMITADO		0	0	0	2226

TABELA 44 - CFA 100 - INFECÇÕES

Num.pac.	INFECÇÕES
60395	HEMOC C/CRESCIMENTO DE BGN SENSIVEL A FORTAZ ACINETOBACTER HAEMOLYTICUS
62595	0
64095	STAPH NPC -> HEMOCULTURA
65395	0
66896	0
67696	PI
67896	0
68496	BRONCOPNEUM, HERPES LABIAL
70196	0
70396	CLOSTRIDIUM DIFICILE->ENTERITE NECROTIZANT->ILEOSTOMIA-> SEPSIS SNPC, CHOQ ENDOTOX EVENTO FINAL
71996	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA ACINETOBACTER BAUMANNII, CELULITE DE MAO, PARONÍQUIA
73696	0
74697	3/5/97-KLEBSIELA PNEUM, E COLI PROTEUS MIRABILIS
77397	E. COLI, HERPES EM ABDOMEN, HERPES ZOSTER EM TORAS
79697	0
81797	ACINETOBACTER LWOFFII

TABELA 45 - CFA 120 - INFECÇÕES

Num.pac.	INFECÇÕES
48794	SEPSIS STREPTOCOC, PNEUM-25/5/94 - PI P/ ADENOVIRUS-10/4/94 E 11/4/96
49794	PSEUD + COCOS GRAM+ + STAPH NPC, INFEC URINARIA
51394	SEPSIS RELACIONADA A CATETER POR BGN , CANDIDA NO LOCAL DA GASTROTOMIA
52894	0
54894	0
54994	0
56694	MIOCARDITE POR ADENOVIRUS

TABELA 46 - CFA 140 - INFECÇÕES

Num.pac.	Condicionamento	INFECÇÕES
25290	CFA 140 + ATG 90	PNEUM LOBAR +832
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	AGENTE NAO ISOLADO
30391	CFA 140 + ATG 90	0
34292	CFA 140 + THYMO 7.5	SEPSIS STAPHILOCOCCUS, STAPH AUREUS(23/6/92), STAPH NPC
35292	CFA 140 + THYMO 7.5	SEPSIS BACT LWOFFI, HERPES PERIANAL
37892	CFA 140 + THYMO 22.5	VARICELA ZOSTER +44
39592	CFA 140 + THYMO	0
40192	CFA 140 + THYMO	0
41593	CFA 140	PNEUM ASPERGILOSE C/ BRONQUIOLITE ALERGICA, HERPES SIMPLS
45393	CFA 140	SEPSIS BACILLUS SP, BRONCOPNEUM AGENTE?
46893	CFA 140	SEPSIS K OXITOCA +33, BRONCOPNEUM +65
71496	CFA 140	HERPES LABIAL
73997	CFA 140	BACILO GRAM+ (HEM), OXI+PSEUD AERUG, STENOTROPH MALTOPH, STAPH NPC, CMV INTEST, HERPES ZOSTER-TORAX

TABELA 47 - CFA 200 - INFECÇÕES

Num.pac.	INFECÇÕES
3483	SEPSIS PSEUD SP, SEPSIS ACYNETO B HEMOL
14888	SEPSIS ENTEROBACTER AGLOMER, VULVOVAGINITE GRAVE
15388	BACTEREMIA P/ K. PNEUM, SEPSIS K PNEUM +70(CATETER)
16988	SEPSIS BACT NAO IDENTIF
17088	SEPSIS BACT NAO IDENTIF
19589	0
21290	SEPSIS NAO ISOLADO+SEPSIS AUREUS, VULVOVAGINITE/CANDIDA
28491	GECA+CHOQ SEPTICO BGN 4/30/93, HSV + VARICELA ZOSTER, SARNA NORUEGUESA +913
31491	SEPTICEMIA ASPERGILLUS RESOLVIDO, CANDIDIASE ORAL, HERPES CAV ORAL, HERPES ZOSTER
32791	0

TABELA 48 - CFA 100 - CAUSA DO ÓBITO

Num.pac.	Causa óbito	Sobrevida
67696	BRONCOPN P/BGN. + INSUF RESPIRATÓRIA	15
70396	CHOQUE ENDOTOX. + INSUF RESP+DECH-A II	55

TABELA 49 - CFA 120 - CAUSA DO ÓBITO

Num.pac.	Causa óbito	Sobrevida
48794	HEMOPTISE MACICA	937
52894	HEMORRAGIA SNC	2
56694	MORTE SUBITA - MIOCARDITE ADENOVIRUS + DECH-A II	78

TABELA 50 - CFA 140 - CAUSA DO ÓBITO

Num.pac.	Condic	Causa óbito	Sobrevida
41593	CFA 140	GHVD-C SEV EXT+BRONQ OBLIT-INS RESP	532
25290	CFA 140 + ATG 90	DECH-C	1085
40192	CFA 140 + THYMO	SANG SNC	1
29291	CFA 140 + THYMO 7.5	PI RSV + DECH-A II	32

TABELA 51 - CFA 200 - CAUSA DO ÓBITO

Num.pac.	Causa óbito	Sobrevida
3483	SEPSIS PSEUDOMONAS, CANDIDA	17
16988	CHOQUE END. + DECH-A II + VOD SEV	28
17088	DECH-A I + VOD SEVERO	27
21290	PANCREATITE NECHOHEMORRAG	22
28491	DECH-C SEVERO EXT + SEPSIS	1196

TABELA 52 - PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

	CFA 200	CFA 140	CFA 120	CFA 100
	%			
Mucosite grave	90	92	57	93
Cistite hemorrágica	30	8	5	0
VOD	30	8	0	0
DECH A	40	50	17	13
DECH C	83	36	17	7

TABELA 53 – CFA 100 - QUIMERISMO

Num.pac.	Sexo	Sexo d	ABO r	Abo d	Quimerismo	Óbito	Sobrevida
60395	M	M	O+	B+	B+		981
62595	M	F	AB+	A+	A+		856
64095	M	F	AB+	B+	B+, VNTR 100%		807
65395	F	M	A+	AB+	AB+,		761
66896	M	F	O-	O+	O+		672
67696	F	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	05/04/9	15
67896	M	M	A+	O+	O+		643
68496	M	M	O+	O+	VNTR 100% DOADOR		615
70196	M	M	O-	A-	A-, VNTR 50% DOADOR		546
70396	F	M	O+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	29/08/9	55
70996	M	M	AB+	AB+	ÓBITO < 100 DIAS	21/08/9	8
71996	M	F	O+	O+	VNTR 100% DO		474
73696	F	M	O+	O+	46,XY[20]		392
74697	M	F	B+	AB-	AB-		321
77397	F	M	O+	O-	VNTR 80% DOADOR-SP		219
79697	M	M	O+	A-	A+, VNTR 100%		128
81797	F	F	O+	A+	VNTR 80% DOADOR		55

TABELA 54 - CFA 120 - QUIMERISMO

Num.pac.	Sexo	Sexo d	ABO r	Abo d	Quimerismo	Óbito	Sobrevida
48794	M	M	O-	B-	B-	06/08/96	937
49794	F	F	B-	O-	O-		1413
51394	F	M	O+	A+	46,XY[14]/46,XX[4]		1351
52894	F	F	A-	A+	ÓBITO < 100 DIAS	22/06/94	2
54894	M	M	O+	O+	VNTR?		1226
54994	M	M	O+	O+	VNTR?		1224
56694	M	F	A+	O+	ÓBITO < 100 DIAS	31/01/95	78

TABELA 55 - CFA 140- QUIMERISMO

Num.pac	Condicionamento	Sexo r	Sexod	ABO r	Abo d	Quimerismo	Óbito	Sobrevida
25290	CFA 140+ATG 90	F	F	O-	O+	NÃO TEM	08/11/93	1085
29291	CFA 140+THYMO	M	M	A+	O+	ÓBITO < 100 DIAS	15/07/91	32
30391	CFA 140+ATG 90	F	F	A+	A+	VNTR?		2331
34292	CFA 140+THYMO	F	F	O+	O+	VNTR 100% doador		2154
35292	CFA 140+THYMO	F	F	A+	A+	VNTR? (COLHIDO)		2098
37892	CFA 140+THYMO	M	F	O+	O+	46,XX[25]-100%		1996
39592	CFA 140+THYMO	F	F	O+	O+	VNTR?		1913
40192	CFA 140+THYMO	F	M	O+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	22/10/92	1
41593	CFA 140	F	F	O+	O+	NÃO TEM	28/06/94	532
45393	CFA 140	M	F	O+	O+	46,XX[23]/46,XY[7]		1625
46893	CFA 140	M	M	O+	A+	A+		1563
71496	CFA 140	M	M	A+	A+	VNTR 100% doador		484
73997	CFA 140	M	F	B+	A+	A+		356

TABELA 56 - CFA 200 - QUIMERISMO

Num.pac.	Sexo	Sexo d	ABOr	Abo d	Quimerismo	Óbito	Sobrevida
3483	M	M	A-	A+	ÓBITO < 100 DIAS	21/11/83	17
14888	F	M	A-	O-	46,XY		3500
15388	F	M	A+	A+	46,XX[2]/46,XY[21]		3443
16988	F	F	A+	AB+	ÓBITO < 100 DIAS	12/01/89	28
17088	M	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	15/01/89	27
19589	M	F	O+	O+	46,XX[18]/46,XY[1]		3047
21290	F	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	07/03/90	22
28491	M	F	B+	B+	NÃO TEM	08/08/94	1196
31491	M	M	B+	B+	VNTR 100% DO DOADOR-		2288
32791	M	F	A+	A+	46,XX[23]/46,XY[4]		2226

TABELA 57 – ESTUDO GLOBAL DO QUIMERISMO

Num.pac	Condicionamento	Óbito	Sexo	Sexo d	ABO r	ABO d	Quimerismo	Sobrevida
14888	CFA 200		F	M	A-	O-	46,XY	3500
15388	CFA 200		F	M	A+	A+	46,XX[2]/46,XY[21]	3443
16988	CFA 200	12/01/8	F	F	A+	AB+	ÓBITO < 100 DIAS	28
17088	CFA 200	15/01/8	M	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	27
19589	CFA 200		M	F	O+	O+	46,XX[18]/46,XY[1]	3047
21290	CFA 200	07/03/9	F	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	22
28491	CFA 200	08/08/9	M	F	B+	B+	NÃO TEM	1196
31491	CFA 200		M	M	B+	B+	VNTR 100% DO	2288
32791	CFA 200		M	F	A+	A+	46,XX[23]/46,XY[4]	2226
29291	CFA 140 + THYMO	15/07/9	M	M	A+	O+	ÓBITO < 100 DIAS	32
34292	CFA 140 + THYMO		F	F	O+	O+	VNTR100%DOADO	2154
35292	CFA 140 + THYMO		F	F	A+	A+	NÃO TEM	2098
37892	CFA 140 + THYMO		M	F	O+	O+	46,XX[25]-100%	1996
39592	CFA 140 + THYMO		F	F	O+	O+	NÃO TEM	1913
40192	CFA 140 + THYMO	22/10/9	F	M	O+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	1
25290	CFA 140 + ATG 90	08/11/9	F	F	O-	O+	NÃO TEM	1085
30391	CFA 140 + ATG 90		F	F	A+	A+	NÃO TEM	2331
41593	CFA 140	28/06/9	F	F	O+	O+	NÃO TEM	532
45393	CFA 140		M	F	O+	O+	46,XX[23]/46,XY[7]	1625
46893	CFA 140		M	M	O+	A+	A+	1563
71496	CFA 140		M	M	A+	A+	VNTR 100% DO	484
73997	CFA 140		M	F	B+	A+	A+	356
48794	CFA 120	06/08/9	M	M	O-	B-	B+	937
49794	CFA 120		F	F	B-	O-	O+	1413
51394	CFA 120		F	M	O+	A+	46,XY[14]/46,XX[4]	1351
52894	CFA 120	22/06/9	F	F	A-	A+	ÓBITO < 100 DIAS	2
54894	CFA 120		M	M	O+	O+	NÃO TEM	1226
54994	CFA 120		M	M	O+	O+	NÃO TEM	1224
56694	CFA 120	31/01/9	M	F	A+	O+	ÓBITO < 100 DIAS	78
60395	CFA 100		M	M	O+	B+	B+	981
62595	CFA 100		M	F	AB+	A+	A+	856
64095	CFA 100		M	F	AB+	B+	B+, VNTR 100%	807
65395	CFA 100		F	M	A+	AB+	AB+,	761
66896	CFA 100		M	F	O-	O+	O+	672
67696	CFA 100	05/04/9	F	F	A+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	15
67896	CFA 100		M	M	A+	O+	O+, VNTR	643
68496	CFA 100		M	M	O+	O+	VNTR 100%	615
70196	CFA 100		M	M	O-	A-	A-, VNTR 50%	546
70396	CFA 100	29/08/9	F	M	O+	A+	ÓBITO < 100 DIAS	55
70996	CFA 100	21/08/9	M	M	AB+	AB+	ÓBITO < 100 DIAS	8
71996	CFA 100		M	F	O+	O+	VNTR 100%	474
73696	CFA 100		F	M	O+	O+	46,XY[20]	392
74697	CFA 100		M	F	B+	AB-	AB-, VNTR	321
77397	CFA 100		F	M	O+	O-	VNTR 80%	219
79697	CFA 100		M	M	O+	A-	A+, VNTR 100%	128
81797	CFA 100		F	F	O+	A+	VNTR80%DOADOR	55